Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. K. Kochsiek

Untersuchungen zur Beeinflußbarkeit des Protein- und Glykogenstoffwechsels bei akuter Urämie - toxische Effekte hoher Pyruvat-, Lactat- und Malatdosen, anabole Wirkung von Serin

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Georg Schlenk
aus Lauda

Würzburg, den 6. März 1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. K. Kochsiek

Untersuchungen zur Beeinflußbarkeit des Protein- und Glykogenstoffwechsels bei akuter Urämie - toxische Effekte hoher Pyruvat-, Lactat- und Malatdosen, anabole Wirkung von Serin

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Georg Schlenk
aus Lauda

Würzburg, den 6. März 1981

Referent: Prof. Dr. A. Heidland
Korreferent: Prof. Dr. K. Kochsiek
Dekan: Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 2.7.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Ablauf und Prognose des akuten Nierenversagens
1.2 Mögliche Kalorienträger in der Therapie
1.3 Glykogenumsatz unter normalen und urämischen Bedingungen
1.4 Gluconeogenese unter normalen und urämischen Bedingungen
1.5 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

2 Methodik

2.1 Tierexperimentelle Methodik
2.2 Analytische Methodik

3 Ergebnisse

3.1 Überlebensrate
3.2 Verhalten des Körpergewichtes
3.3 Verhalten des Blutzuckers
3.4 Verhalten des Harnstoff-N
3.5 Verhalten des Leber- und Muskelproteins
3.6 Verhalten des Leber- und Muskelglykogens
3.7 Verhalten der Gesamtkohlenhydrate in Leber und Muskel
3.8 Verhalten der Glykogen-Synthetase in Leber und Muskel

4 Diskussion
4.1 Hyperkatabole Stoffwechselentgleisung bei akuter Urämie
4.2 Effekt einer gemischten, proteinarmen, kohlenhydratreichen Basisdiät bei gefütterten und nüchternen Tieren
4.3 Effekt von Lactat bei gefütterten und nüchternen Tieren
4.4 Effekt von Pyruvat
4.5 Effekt von Malat
4.6 Effekt von Serin

5 Zusammenfassung
6 Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Im klinischen Verlauf des akuten Nierenversagens werden 3 Stadien unterschieden, die Phase der Oligo-Anurie, die polyurische Phase und schließlich die Phase der Regeneration. Der tägliche Stickstoffanfall ist in seiner Höhe abhängig von komplizierenden Faktoren; bei schwerer Hyperkatabolie kann ein Anstieg bis um 100 mg/100ml/ die auftreten. Die Prognose des akuten Nierenversagens ist trotz neuerer diätetischer Behandlungsverfahren sowie trotz der prophylaktischen Dialyse nach wie vor infaust. Dies geht aus einer 1978 erstellten Statistik der Medizinischen Universitätsklinik Köln hervor, die die Mortalität mit 60 % beziffert. Noch ungünstiger liegen die Ergebnisse bei postoperativem und posttraumatischem Nierenversagen. Bei diesen Patienten überschreitet die Letalität 90 %. Als Folge der Katabolie findet sich vor allem ein Abfall der hochwertigen und schnell umgesetzten Enzyme der Leber, der Darmmukosa, des Pankreas und der Nierentubuli (Munro, 1972; Waterlow, 1969). Besonders dramatisch ist der Abbau der Extremitätenmuskulatur, die wie der Schnee in der Sonne schmilzt.

In der diätetischen Therapie der akuten Urämie wird heute ein möglichst hoher Kaloriengehalt von mindestens 35 kcal/kg Körpergewicht gefordert. Bei schwerer Hyperkatabolie kann der Energiebedarf bis 50 - 70 kcal/kg/die betragen (Rittmeyer, 1973, Wilkinson et al., 1965).

Als Kalorienträger kommen in Betracht:

a) Fette:

Intravenös applizierte Fettemulsionen bieten den Vorteil einer hohen Kalorienzufuhr in kleinen Flüssigkeitsvolumina ohne Beeinflussung der Blutosmolarität (Tobian, 1962). Eine vermehrte Freisetzung von Insulin tritt dabei nicht auf (Cook et al., 1957). Als Nachteile der Fettinfusion muß auf die Möglichkeit von Unverträglichkeitsreaktionen, langanhaltenden Hyperlipämien (Schwander und Kohlschütter, 1973/74), passageren metabolischen Azidosen (Coats, 1972),

Blockade des RES (Beisbarth, 1973), Beeinträchtigung der Leberfunktion (Schultis und Beisbarth, 1971), und der Blutgerinnung (Kapp et al., 1971), hingewiesen werden.

b) Äthanol:

Die Anwendung von Äthylalkohol als hochkalorischem Nährstoff kommt allenfalls nur kurzfristig in Betracht, da sonst mit hepatotoxischen Effekten zu rechnen ist. Besonders nachteilig ist die Begünstigung einer Lactatazidose infolge Hemmung der Gluconeogenese.

c) Glucose:

Aufgrund seiner Utilisation in allen Organen zählt Glucose zu den wichtigsten Nährstoffen der parenteralen Ernährung. Als Nebenwirkung wird unter Glucoseinfusion bei Patienten mit ANV gelegentlich ein extremer Blutzuckeranstieg bis auf Werte von 800 bis 900 mg/100 ml hingewiesen. Um diese Nebenwirkung zu vermeiden, ist oftmals die Abdeckung der Glucoseinfusion mit Altinsulin notwendig.

d) Zuckeraustauschstoffe:

Unter den Zuckeraustauschstoffen finden insbesondere Fructose und Xylit in der Klinik noch z.T. breite Anwendung. In tierexperimentellen Studien (Froesch et al., 1971), einschließlich der isoliert perfundierten Leber (Woods et al., 1970) sowie Untersuchungen am Menschen (Keller und Froesch, 1972) mit ^{14}C-markierter Fructose konnte festgestellt werden, daß ca. 2/3 der angebotenen Fructose in Glucose umgewandelt werden kann, allerdings auf Kosten einer raschen ATP-Abnahme in der Leber (Mäenpää et al., 1968; Bode et al., 1971). Unter hypoxischen Bedingungen ist u.U. Lactat der wichtigste Metabolit, wodurch eine Lactat-Azidose entstehen kann. Die rasche Applikation von Fructose, Xylit und Sorbit kann ferner zu einer Hyperurikämie führen (Woods und Alberti, 1972; Förster, 1973). Schließlich ist im Schrifttum auf die Ablagerung von Oxalatkristallen in Gehirn und Niere nach Xylit- und Sorbitinfusion berichtet worden.

e) Aminosäuren:

Unter katabolen Stoffwechselbedingungen wächst der Bedarf an Aminosäuren beträchtlich, da die gesteigerte Gluconeogenese vorzugsweise aus glucoplastischen Aminosäuren erfolgt. Das Defizit an Aminosäuren muß zwangsläufig zum Abbau körpereigenen Proteins führen.

Verabreichung von Aminosäuren ist deshalb bei katabolischer Wechselsituation zwingend induziert. Während bei chronischer Urämie der tägliche Aminosäurenbedarf mit ca. 0,4 g/kg Körpergewicht angegeben wird unter Bevorzugung von essentiellen Aminosäuren, wächst der Bedarf bei hyperkatabolen Patienten bis auf 2 g Aminosäuren pro kg Körpergewicht. Die hier verwendeten Aminosäurengemische sollen neben den essentiellen Bausteinen auch 7 essentielle und nichtessentielle Aminosäuren enthalten. Der Anteil der EAS sollte nicht mehr als 50 % ausmachen.

Mit dem Angebot von Aminosäuren ist aber zwangsläufig eine Stickstoffbelastung des Organismus verbunden, die u.U. die Symptome der Urämie verstärken kann (Walser et al., 1976). Die Stickstoffreien Vorläufer der essentiellen Aminosäuren werden therapeutisch empfohlen, da sie im Organismus unter Stickstoffaufnahme in essentielle Aminosäuren umgewandelt werden bei gleichzeitigem Abfall des Harnstoff-Stickstoff (Walser, 1974).

Glykogenumsatz unter normalen und urämischen Bedingungen

Verschiedene hormonelle Signale und Nervenimpulse werden durch die beiden intrazellulären second messenger Ca^{++} und cAMP übertragen. Eine cAMP-abhängige Proteinkinase aktiviert die Phosphorylase-Kinase, die - ebenfalls durch Calciumionen reguliert - das Verbindungsenzym zwischen hormoneller und nervöser Kontrolle des Glykogenstoffwechsels darstellt (Fischer et al., 1971). Phosphorylase Kinase mit seinen Untereinheiten α_4, β_4, γ_4 katalysiert die Umwandlung von Phosphorylase b (inaktiv) in Phosphorylase a (aktiv), phosphoryliert seine eigene Untereinheit Alpha (Hayakawa et al., 1973; Cohen, 1973; Hörl et al., 1975)

und Troponin (Stull et al., 1972; Pratje und Heilmeyer, 1973; Perry und Cole, 1974). Simultan mit der Muskelkontraktion erfolgt der Glykogenabbau und die Neubildung von ATP.

Die Glykogensynthetase wird von der CAMP-abhängigen Proteinkinase durch Phosphorylierung inaktiviert (Larner und Villar-Palasi, 1971).

In der Urämie gilt der Glykogenabbau als aktiviert - möglicherweise über eine Stimulation des ß-adrenergen Systems im Muskelgewebe. So konnten Schmid et al. (1975) im quergestreiften Muskel der Ratte bei chronischer Niereninsuffizienz eine deutliche Erhöhung des cAMP-Gehaltes nachweisen. Dies könnte ein Grund für die vermehrte Glykogenolyse bei akuter Urämie sein. Eine weitere Ursache ist in der nichtregulierten Aktin-Myosin-ATPasen-Aktivität im urämischen Muskel zu suchen (Hörl et al., 1978).

Gluconeogenese unter normalen und urämischen Bedingungen

Aus verschiedenen Studien geht hervor, daß Glukagon über eine vermehrte cAMP-Bildung die Gluconeogenese der perfundierten Leber aktiviert (Struck et al., 1965; Barcia et al., 1966; Exton und Park, 1969; Williamson et al., 1969). Möglicherweise wirkt cAMP in dem Reaktionsschritt zwischen Pyruvat und Phosphoenolpyruvat (Williamson et al., 1969; Exton und Park, 1969). Simultan katalysiert Glucagon - ebenfalls über ein erhöhtes cAMP - in der Leber die Glykogenolyse und Glykolyse mit Abgabe von Glucose an das Blut.

Hyperglykämie und verminderte Glucosetoleranz sind seit Jahren als Begleitsymptome der Urämie bekannt (O'Brien und Sharpe, 1965; Cohen, 1962; Perkoff et al., 1958). Da unter diesen Bedingungen die Seruminsulinspiegel erhöht sind, wird für den erhöhten Blutzucker eine periphere Insulinresistenz (Westervelt und Schreiner, 1962), das Auftreten von zirkulierenden Insulinantikörpern (Hampers et al., 1968), sowie eine Störung des hepatischen Kohlenhydratstoffwechsels (O'Brien und Sharpe, 1965) diskutiert.

In der Urämie scheint die Glykolyse gehemmt und die Gluconeogenese stimuliert zu sein, wie an Leberschnitten, die mit urämischem Serum inkubiert waren, demonstriert werden konnte (Dzurik et al., 1969; Dzurik, 1973). Darüberhinaus wurde an isolierten Lebern akut urämischer Ratten eine erhöhte Gluconeogenese nachgewiesen (Fröhlich et al., 1974) wobei dieses Phänomen einer erhöhten Aminosäurenfreisetzung aus Leberprotein zugeschrieben wurde (Fröhlich et al., 1974; Lacy, 1970). Werden Lebern akut urämischer Ratten mit Aminosäuren-Gemisch perfundiert, erhöht sich die Gluconeogenese konzentrationsabhängig. Die Harnstoffbildung läuft dabei dem Ausmaß der Gluconeogenesesteigerung parallel (Fröhlich et al., 1977). Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß auch bei urämischen Ratten einzelne Aminosäuren in Glucose umgewandelt werden können.

Charakteristisch für eine akute Urämie ist die Verschiebung des Stoffwechsels in Richtung Katabolie. Dieses Phänomen äußert sich in gesteigerter Proteolyse vorwiegend an Leberprotein, in vermehrter Gluconeogenese aus Aminosäuren sowie einer drastischen Glykogenolyse und Glykolyse. Therapeutisch sollte es das Ziel sein, den unkontrollierten Glykogenabbau durch gesteigerte Glykogensynthese zu verhindern.

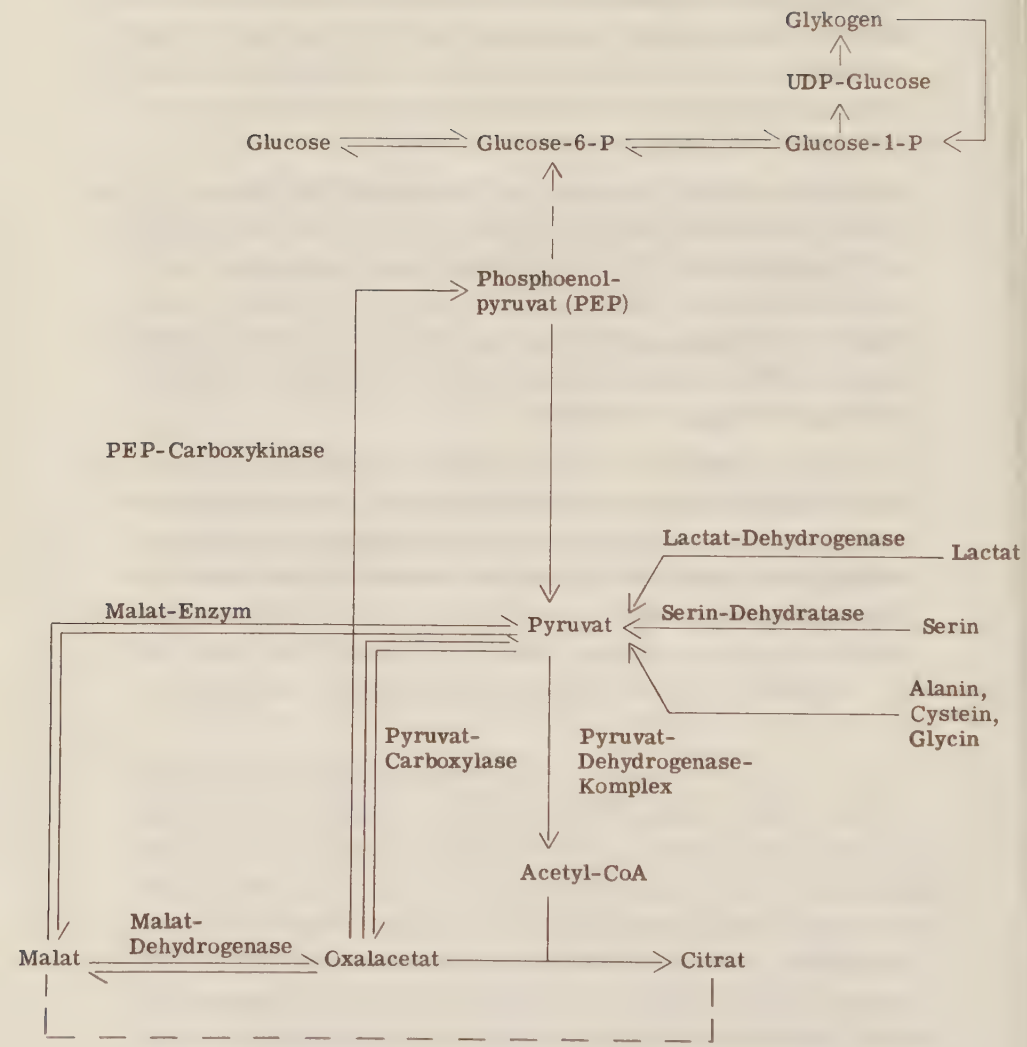
Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

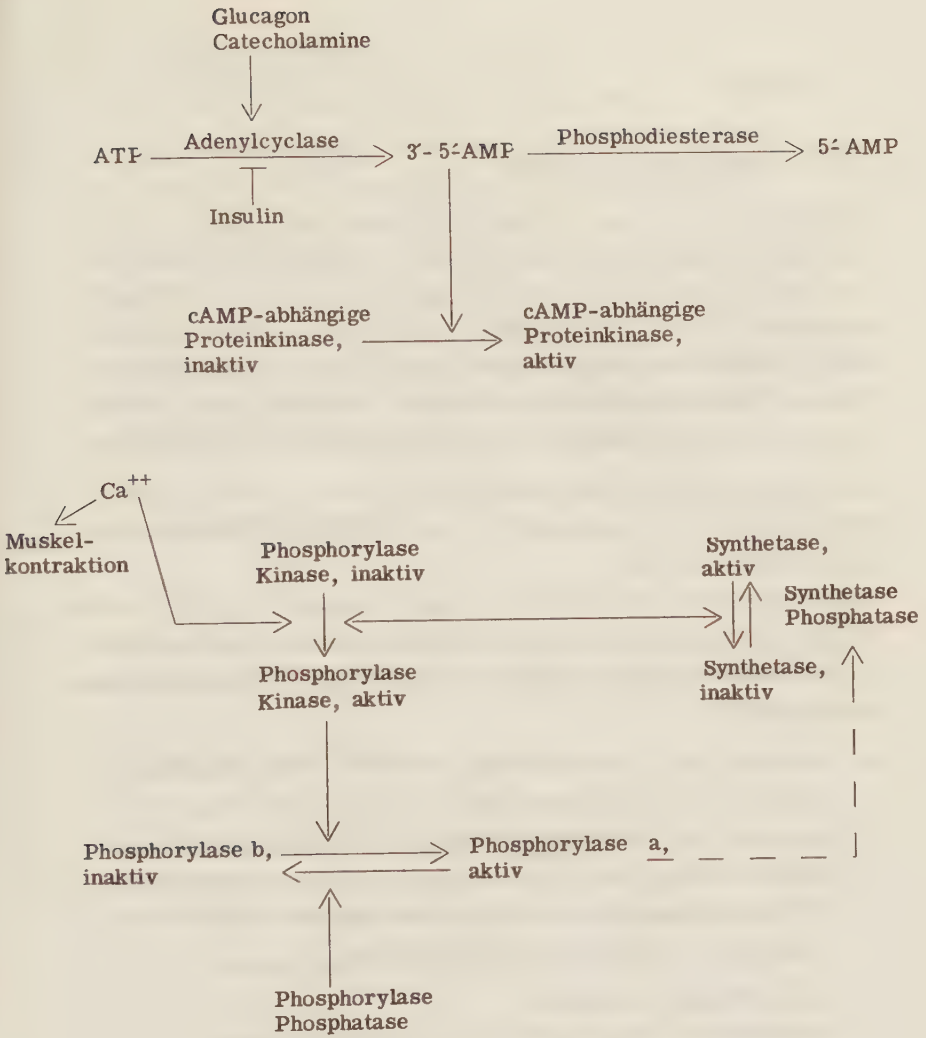
Mit den nachstehenden Untersuchungen sollte geprüft werden, welche Substrate geeignet oder ungeeignet sind, eine hyperkatabole Stoffwechsellage zu verbessern. Aufgrund der Kohlenhydratintoleranz des akut urämischen Organismus sollten vor allen Dingen Glucosevorläufer gesucht werden, die in der Leberzelle der Glykogensynthese dienen. Zugleich sollte die gesteigerte Gluconeogenese infolge Abbaus körpereigenen Proteins durch ein entsprechendes Aminosäurenangebot gedämmt werden. Als wesentlichste Aminosäure für die Gluconeogenese in der Leber gilt Alanin (Exton, 1972). Diese Aminosäure wird in der Leber in größerem Ausmaße aufgenommen als jede andere Aminosäure (Fischer und Kerly, 1964).

Ihre Abgabe aus dem Muskel übertrifft ebenfalls die jeder anderen Aminosäure. Veränderungen der Alaninabgabe aus dem Muskel und der Alaninaufnahme in die Leber sich wichtige Faktoren der hepatischen Gluconeogenese und des Proteinabbaus während prolongierten Fastens (Felig et al., 1969; Felig et al., 1970; Pozefsky et al., 1969).

In den nachstehenden Untersuchungen wurde zunächst das Ketoanaloge von Alanin, das Pyruvat, hinsichtlich seiner Wirkung auf die Gluconeogenese und Glykogensynthese bei akut urämischen Ratten und scheinoperierten Kontrollen untersucht. Dabei gingen wir von der Überlegung aus, daß Pyruvat als Augangspunkt der Gluconeogenese die Glykogensynthese der Leber wesentlich stimulieren müßte, ohne gleichzeitig den Anfall harnpflichtiger Substanzen zu erhöhen.

In der gleichen Intention wurden verschiedene Stoffwechselvorläufer von Pyruvat, das Lactat, Malat und Serin eingesetzt. Mit diesen Substanzen wurde eine proteinarme kohlenhydratreiche Basisdiät angeboten. Die Stellung dieser Substrate im Kohlenhydratstoffwechsel geht aus der folgenden Abbildung hervor.


Glykogen
UDP-Glucose
Glucose
Glucose-6-P
Glucose-1-P
Phosphoenol-
pyruvat (PEP)
PEP-Carboxykinase
Lactat-Dehydrogenase
Lactat
Malat-Enzym
Pyruvat
Serin-Dehydratase
Serin
Alanin,
Cystein,
Glycin
Pyruvat-
Carboxylase
Pyruvat-
Dehydrogenase-
Komplex
Acetyl-CoA
Malat-
Dehydrogenase
Malat
Oxalacetat
Citrat


Glucagon
Catecholamine
ATP
Adenylcyclase
3'-5'-AMP
Phosphodiesterase
5'-AMP
Insulin
cAMP-abhängige Proteinkinase, inaktiv
cAMP-abhängige Proteinkinase, aktiv
Ca++
Muskel-kontraktion
Phosphorylase Kinase, inaktiv
Synthetase, aktiv
Synthetase Phosphatase
Phosphorylase Kinase, aktiv
Synthetase, inaktiv
Phosphorylase b, inaktiv
Phosphorylase a, aktiv
Phosphorylase Phosphatase

2. Methodik

2.1. Tierexperimentelle Methodik

Die Tierversuche wurden mit weiblichen Wistar-Ratten der Fa. Ivanovas-Kißlegg, durchgeführt, durchschnittliches Gewicht 180 g. Vor der Operation erhielten die Tiere normale feste und flüssige Nahrung ad libidum. Da nach einer Hungerperiode die verfütterte Diät bevorzugt verstoffwechselt wird, wurde einem Teil der Tiere 24 Stunden vor Operation jegliche Form der Nahrung entzogen. Die Ratten wurden nach kurzer Ätheranaesthesie durch Mittellinienschnitt bilateral nephrektomiert.

Als Kontrollgruppen dienten scheinoperierte Ratten, an denen nach ebenfalls kurzer Ätheranaesthesie der operative Eingriff ohne Nephrektomie simuliert wurde.
Die jeweiligen Gruppen und Kontrollgruppen bestanden aus je fünf Tieren. Die Tiere wurden sofort nach dem Eingriff (Zeitpunkt Null) und dann im Abstand von zehn Stunden mittels einer Schlundsonde mit folgenden Nährstoffen gefüttert:

a) Gemischte proteinarme Basisdiät (Berodiät der Fa. Boehringer/ Ingelheim) der Zusammensetzung:
33,4 g KH, 11,4 g Fett (darin Linolsäure 1,3 g, mittelkett. Triglyc. 7,5 g), 0,7 g Protein, 1,7 mg Vit. E-acetat in total 48 g.
Es wurden davon 0,67 g/1 ml H_2C einem Tier bei jeder Fütterung verabreicht (entsprechend 35-40 kcal/kg 24h).

b) Ca-Lactat (Fa. Boehringer)
Es wurden zu 0,67 g Berodiät 0,3 g Ca-Lactat zugesetzt.

c) Na-Pyruvat (Fa. Boehringer)
Es wurden zu 0,67 g Berodiät 0,3 g Na-Pyruvat zugesetzt. Einer weiteren Gruppe wurde außerdem Acetolyt in einer Dosierung von 50 mg/100 g KG (KG = Körpergewicht) beigegeben.
Fünf weiteren Tieren wurde die Pyruvatdosis auf ein Fünftel reduziert.

d) Na-Malat (Fa. Boehringer)
Gleiche Fütterungsanordnung wie bei Pyruvat.

e) L-Serin (Fa. Merck)
Es wurden zu 0,67 g Berodiät 0,3 g L-Serin zugesetzt.

Bei jeder Fütterung wurden zusätzlich 0,0186 mg/10h/Tier Vitamin B_6 verabreicht.
Die Tiere wurden nach 20 bzw. 40 Stunden durch eine Ätherüberdosierung getötet. Es wurde Blut mit heparinisierten Röhrchen aus dem retroorbitalen Venenplexus entnommen. Außerdem wurden Herz, Leber und Muskel nach Entnahme sofort bei - 30 C tiefgefroren.

2.2. Analytische Methodik

I. Blut

Blutzucker und Harnstoff wurden aus dem Serum nach Routinemethoden (Autoanalyser) bestimmt, ebenso pH und Blutgase.

II. Auswertung der Organe

a) Herstellen des Rohextraktes
Muskel und Leber wurden homogenisiert mit 2,5 Vol. 4 mM EDTA, pH 7,0 (4° C). Die Suspension wurde zentrifugiert bei 10 000 g für 15 Minuten. Danach wurde der Überstand dekantiert.

b) Proteinbestimmung nach Lowry et al. (1951)

Reagentien:

A: 2 % Na_2CO_3 in 0,1 N NaOH

B: 0,5 % $CuSO_4$ x 5 H_2C

C: 1 % Natrium-Kalium-Tartrat

D: 48 ml von A mit 1 ml von C versetzen, dann erst wird 1 ml von B dazugegeben.

E: Folin-Reagenz (mit aqua dest. 2-fach verdünnt)

Durchführung:

0,5 ml Probe werden mit 5 ml Reagenz D vermischt. Nach genau 10 Minuten werden 0,5 ml E dazugegeben und nach weiteren 10 Minuten wird bei 578 nm die Extinktion gemessen. Für die Ermittlung eines Standards diente eine Eichkurve mit Rinderserumalbumin in einer Konzentration von 50 - 500 ug/ml.

c) Glykogenbestimmung modifiziert nach Montgomery (1957)

Zu 0,9 ml Rohextrakt werden 0,1 ml 50 % Trichloressigsäure (TCA) gegeben und nach kräftigem Schütteln 10 Minuten bei 4^{O} C inkubiert. Danach wird mit der Tischzentrifuge bei maximaler Umdrehungszahl 10 Minuten zentrifugiert.

Der Überstand wird zu 2,2 ml 96 % Äthanol gegeben und wiederum nach kräftigem Schütteln 10 Minuten bei 4^{O} C inkubiert. Danach wird mit der Tischzentrifuge 15 Minuten zentrifugiert.

Der Überstand wird verworfen.

Der Niederschlag wird in 2ml H_2O aufgenommen.

Dann werden 0,2 ml 40 % Phenol und 5 ml H_2SO_4 konz. dazugegeben und kräftig geschüttelt.

Nach 30 Minuten kann bei 492 nm die Extinktion der Proben im Photometer abgelesen werden.

d) Bestimmung der Gesamtkohlenhydrate

Gegenüber der Glykogenbestimmung entfällt die Glykogenpräzipitation mit Äthanol. Ansonsten ist das Vorgehen identisch mit C.

e) Glykogensynthetase-Aktivitätstest nach Thomas et al. (1968)

Reagenzien:

I. 3,75 mM ^{3}H-UDP-Glucose
(21,2 mg UDP-Glucose auf 10 ml aqua dest. + 0,1 ml ^{3}H-UDP-Glucose)

II. Stammlösung zur Bestimmung der D- und I-Form

4 ml 10 % Glykogen

4 ml 0,625 M Tris/HCl, 0,0125 M EDTA, 0,156 M $MgCl_2$, pH 7,6

2 ml 0,0625 M Glucose-6-Phosphat

III. Stammlösung zur Bestimmung der I-Form

4 ml 10 % Glykogen

4 ml 0,625 M Tris/HCl, 0,0125 M EDTA, 0,156 M $MgCl_2$, pH 7,6

2 ml aqua dest.

Ansatz:

100 ul ^{3}H-UDP-Glucose werden mit 50 ul Probe und 20 ul Stammlösung II bzw. III bei 30° C inkubiert, nach 3 Minuten wird jeweils ein aliquot von 50 ul auf ein Whatman-Filterplättchen gegeben und die Plättchen anschließend in 66 % Äthanol (0° C) getaucht für 20 Minuten (ohne Rühren!), danach für 10 Minuten in frische Äthanollösung und 5 Minuten in Aceton inkubiert. Nach Trocknen der Plättchen werden sie in Szintillationsgläschen gegeben und mit je 5 ml Rotiszint 11 (Fa. Roth) versetzt.

Leerwert: Leeres Filterplättchen in der Badeflüssigkeit (cpm_o)

Totalwert: 50 ul ^{3}H-UDP-Glucose auf ein Filterplättchen (cpm_{total})

$$\text{Einheiten Synthetase/min/mg} = \frac{cpm_{(Probe)} \times 187,5 \times 20}{3 \times cpm_{(total)} \times \text{mg/ml Protein}}$$

3. Ergebnisse

3.1. Überlebensrate

Die Versuche waren darauf ausgerichtet, die Tiere nach 20 bzw. 40 Stunden zu töten. Nach bisher vorliegenden Ergebnissen beträgt für diesen Zeitraum die Überlebensrate 100 % für binephrektomierte Ratten. Es zeigte sich jedoch, daß Pyruvat und Malat, die Überlebenszeit drastisch verkürzen.

Folgende Diäten wurden verfüttert:

a) Proteinarme Basisdiät (LPD)
b) LPD und Lactat
c) LPD und Serin

Die Überlebensrate betrug sowohl nach 20 als auch nach 40 Stunden 100 %, und zwar unabhängig davon, ob die Tiere 24 Stunden vor der Operation hungerten oder nicht.

d) LPD und Pyruvat

Die scheinoperierten Tiere (n = 5) hatten bei jeder Pyruvatdosis eine Überlebensrate von 100 %, so daß Pyruvat nur bei akuter Urämie eine lebensverkürzende Wirkung auf die Ratten ausübt. Von fünf binephrektomierten Tieren erreichten nur drei (= 60 %) die 40. Stunde bei einer Dosierung von 1.5g Pyruvat/10 Stunden/kg. Eines dieser drei Tiere war moribund. Die beiden toten Tiere waren nach der 30. Stunde verstorben. Nach Reduktion der Pyruvatdosis auf ein Fünftel der Ausgangsdosis (= 0,06g/10 h/Tier) erreichten alle Tiere die 40. Stunde. Ebenso zeigten die Tiere eine 100 %ige Überlebensrate, wenn der hohen Pyruvatdosis Acetolyt als Puffer beigesetzt wurde.

e) LPD und Malat

Hier war die Herabsetzung der Überlebensrate noch gravierender als bei Pyruvat. Nur ein Tier erlebte nach Binephrektomie bei voller Malatdosis

(0,3 g/10 h/Tier) die 40. Stunde (Überlebensrate 20 %). Zwei Tiere waren schon nach 20 Stunden, zwei nach 30 Stunden verstorben. Wie bei Pyruvat betrug die Überlebensrate 100 %, wenn die Dosis auf ein Fünftel reduziert wurde oder Acetolyt als Puffer zugesetzt wurde. Wiederum überlebten alle scheinoperierten Tiere.

Die mit Pyruvat und Malat gefütterten binephrektomierten Tiere zeigten tonisch-klonische Krämpfe, vor allem an den hinteren Extremitäten und verstarben alle in Streckstellung.

3.2. Verhalten des Körpergewichtes

a) Gewichtsänderungen bei den LPD-Tieren

Den relativ geringsten Gewichtsverlust nach 20 Stunden (2 %) zeigen die Tiere, die 24 Stunden vor Binephrektomie hungerten. Auch nach 40 Stunden haben diese Tiere am wenigsten Gewicht verloren (3 %). Die binephrektomierten Tiere weisen einen geringeren Gewichtsverlust auf als die scheinoperierten Tiere, was sich besonders deutlich nach 40 Stunden zeigt. So haben die scheinoperierten Tiere nach 40 Stunden, von vorherigem Hungern unabhängig, jeweils 8 % relativen Gewichtsverlust, während die bilateral nephrektomierten 3 % an Gewicht verlieren, wenn sie 24 Stunden gehungert haben, bzw. 4 %, wenn sie vorher nicht gehungert haben.

b) Gewichtsänderungen bei den Lactat-Tieren

Auch hier zeigen die gehungerten binephrektomierten Tiere sowohl nach 20 als auch nach 40 Stunden den relativ geringsten Gewichtsverlust (2 % nach 20 h, 4 % nach 40 h). Die scheinoperierten Tiere verloren jeweils weniger an Gewicht als die entsprechenden bilateral nephrektomierten.

c) Gewichtsänderungen bei den Serin-Tieren

Die hier erhaltenen Werte sind fast identisch mit denen der Lactat-Tiere.

d) Gewichtsänderungen der Pyruvat-Tiere und

e) Gewichtsänderungen der Malat-Tiere

Die einzige Gewichtsangabe nach 20 Stunden ist hier bei der Gruppe der nichtgehungerten binephrektomierten Pyruvattiere möglich. Der Gewichtsverlust beträgt hier 2 %, während der zweiten 20 Stunden verlieren diese Tiere nicht mehr an Gewicht. Auffallend ist der hohe relative Gewichtsverlust der scheinoperierten Tiere. Er lag bei den mit Pyruvat gefütterten Tieren bei 12 %, bei den mit Malat gefütterten bei 11 % 40 Stunden nach dem Eingriff.

3.3. Verhalten des Blutzuckers

a) Blutzuckerwerte bei den LPD-Tieren

Die Blutzuckerspiegel der nephrektomierten Tiere liegen sowohl nach 20 als auch nach 40 Stunden im Normbereich (84 bzw. 88 mg/100 ml). Sie unterschreiten die scheinoperierten Kontrollen (110 bzw. 94 mg/100 ml). Die Tiere, die 24 Stunden vor Binephrektomie hungerten, zeigen die niedrigsten Blutzuckerwerte. (73 mg/100 ml nach 20 h, 78 mg/100 ml nach 40 h). Auch hier liegen die vergleichbaren Werte der gehungerten scheinoperierten Tiere jeweils höher (80 mg/100 ml nach 20 h, 93 mg/100 ml nach 40 h).

b) Blutzuckerwerte bei den Lactat-Tieren

Hier unterscheiden sich die Werte der binephrektomierten und der scheinoperierten Tiere kaum. (95 bzw. 94 mg/100 ml nach 20 h, 104 bzw. 100 mg/100 ml nach 40 h). Niedriger liegen die Werte der binephrektomierten Tiere, die 24 Stunden gehungert haben (67 mg/100 ml nach 20 h). Bis zur 40. Stunde steigt der Blutzuckerspiegel innerhalb dieser Gruppe jedoch wieder an (102 mg/100 ml). Der Blutzuckerspiegel der scheinoperierten Tiere, die gehungert haben, ist weder nach 20 Stunden (99 mg/100 ml) noch nach 40 Stunden (102 mg/100 ml) erniedrigt.

c) Blutzuckerwerte bei den Serin-Tieren

Hier fällt der enorm niedrige Blutzuckerwert nach 20 Stunden bei den binephrektomierten Tieren, die gehungert hatten, auf (44 mg/100 ml). Die vergleichbaren scheinoperierten Tiere zeigen einen Blutzuckerspiegel von 77 mg/100 ml. Nach 40 Stunden hat sich der Blutzuckerwert der binephrektomierten Tiere, die gehungert haben, auf 85 mg/100 ml normalisiert. Die Tiere, die nicht gehungert haben, zeigen keinen Unterschied, gleichgültig, ob sie binephrektomiert oder scheinoperiert sind. Es zeigt sich jedoch in beiden Gruppen ein Anstieg der Blutzuckerwerte von der 20. zur 40. Stunde hin. (Nephrektomierte: 82 mg/100 ml auf 97 mg/100 ml, Scheinoperierte: 90 mg/100 ml auf 97 mg/100 ml). Die LPD-, Lactat- und Serinfütterungsgruppen sind in ihren Tendenzen hinsichtlich des Blutzuckers vergleichbar.

d) Blutzuckerwerte der Pyruvattiere

Schon nach 20 Stunden zeigen die nephrektomierten Tiere einen Blutzuckerspiegel von 102 mg/100 ml. Nach 40 Stunden ist dieser Wert auf 297 mg/100 ml angestiegen (Pyruvatdosis 1.59/10 h/kg). Dieser Wert konnte nur von drei Tieren ermittelt werden, da zwei bis zur 40. Stunde gestorben waren. Auf Grund der hohen Sterberate wurde die Pyruvatdosis auf ein Fünftel reduziert (0,06 g/10 h/Tier). Dadurch senkte sich der Blutzuckerspiegel rapide auf 46 mg/100 ml in der 40. Stunde. Alle Tiere überlebten. Bei Pufferung der ursprünglichen Pyruvatdosis (0,3 g/10 h/Tier) mit Acetolyt ergab sich ein Blutzuckerwert von 110 mg/100 ml nach 40 Stunden. Die Vergleichsgruppe der scheinoperierten Tiere zeigte nach 40 Stunden einen Blutzuckerspiegel von 113 mg/100 ml.

e) Blutzuckerwerte bei den Malat-Tieren

Die Werte in dieser Gruppe laufen mit jenen der Pyruvat-Gruppe parallel. Das einzig nach 40 Stunden noch lebende binephrektomierte Tier bei hoher Malatdosis hatte einen Blutzuckerwert von 310 mg/100 ml. Nach Reduktion der Malatdosis auf ein Fünftel (0,06 g/10 h/Tier) überlebten alle Tiere und zeigten einen Blutzuckerspiegel von 76 mg/100 ml im Durchschnitt.

Bei Pufferung der Ausgangsdosis mit Acetolyt war der Blutzucker bei 119 mg/100 ml. Der Blutzucker der Vergleichsgruppe scheinoperierter Tiere lag nach 40 Stunden bei 100 mg/100 ml.

3.4. Verhalten des Harnstoff-N

a) Harnstoff-N bei den LPD-Tieren

Nach 20 Stunden zeigten scheinoperierte Tiere einen Harnstoff-N von 25 mg/100 ml. Bei den bilateral nephrektomierten Tieren war der Harnstoff-N auf 115 mg/100 ml zur gleichen Zeit angestiegen. Nach 40 Stunden zeigten die scheinoperierten Tiere einen Harnstoff-N von 18 mg/100 ml gegenüber 303 mg/100 ml bei den binephrektomierten Ratten. Bei den binephrektomierten Tieren, die 24 Stunden vor Versuch gehungert haben, betrug der Harnstoff-N nach 20 Stunden 172 mg/100 ml, nach 40 Stunden 355 mg/100 ml (21 mg/100 ml bei den entsprechenden scheinoperierten Kontrollen).

b) Harnstoff-N bei den Lactat-Tieren

Die scheinoperierten Tiere zeigten nach 20 Stunden einen Harnstoff-N von 24 mg/100 ml, nach 40 Stunden von 22 mg/100 ml. Bei den binephrektomierten Tieren stieg der Harnstoff-N nach 20 Stunden auf 174 mg/100 ml, nach 40 Stunden auf 310 mg/100 ml. Bei den scheinoperierten Tieren, die 24 Stunden gehungert haben, lag der Harnstoff-N nach 20 Stunden bei 21 mg/100 ml und nach 40 Stunden bei 23 mg/100 ml. Bei den gehungerten binephrektomierten Tieren stieg der Harnstoff auf 152 mg/100 ml nach 20 und auf 316 mg/100 ml nach 40 Stunden.

c) Harnstoff-N bei den Serin-Tieren

20 Stunden nach Scheinoperation betrug der Harnstoff-N 17 mg/100 ml und nach 40 Stunden 14 mg/100 ml. Bei den binephrektomierten Tieren erhöhte sich der Harnstoff-N nach 20 Stunden auf 151 mg/100 ml, nach 40 Stunden auf 286 mg/100 ml. Die scheinoperierten, gehungerten Tiere hatten nach 20 Stunden einen Harnstoff-N von 17 mg/100 ml, nach 40 Stunden einen

Wert von 26 mg/100 ml. Die gehungerten binephrektomierten Tiere zeigten eine Erhöhung auf 166 mg/100 ml nach 20 Stunden und auf 279 mg/100 ml nach 40 Stunden.

d) Harnstoff-N bei den Pyruvat-Tieren

Nach 20 Stunden zeigten die binephrektomierten Tiere einen Harnstoff-N von 155 mg/100 ml, nach 40 Stunden einen Wert von 302 mg/100 ml. Nach Reduktion der Pyruvatkonzentration auf ein Fünftel sank der Harnstoff-N nach 40 Stunden auf 239 mg/100 ml. Bei Pufferung der vollen Pyruvat-Dosis mit Acetolyt lag der Harnstoff-N bei 305 mg/100 ml.

e) Harnstoff-N bei den Malat-Tieren

Die binephrektomierten Tiere hatten nach 40 Stunden einen Harnstoff-N von 275 mg/100 ml (scheinoperierte Tiere 28 mg/100 ml). Durch Reduktion der Malat-Dosis auf ein Fünftel ließ sich der Harnstoff-N nach 40 Stunden auf 257 mg/100 ml senken. Bei Pufferung der vollen Malat-Dosis mit Acetolyt lag der Harnstoff-N bei 296 mg/100 ml.

3.5. Verhalten des Leber- und Muskelproteins

In der akuten Urämie werden starke proteolytische Aktivitäten registriert. Davon betroffen werden hauptsächlich die Strukturproteine im Muskel und die kurzlebigen Enzymproteine in der Leber (Munro, 1972; Waterlow, 1973).

1. Proteingehalt bei den LPD-Tieren

   a) Muskelprotein

   Nach 20 Stunden weisen die binephrektomierten Tiere einen Proteingehalt von 16,9 mg/ml auf; nach 40 Stunden ist er auf 20,8 mg/ml angestiegen. Die vergleichbaren scheinoperierten Tiere haben nach 20 Stunden einen Proteingehalt von 14,7 mg/ml, nach 40 Stunden von 18,4 mg/ml.

Die gehungerten binephrektomierten Tiere haben nach 20 Stunden einen Proteingehalt von 15,3 mg. Nach 40 Stunden steigt der Proteingehalt in dieser Gruppe auf 17,9 mg/ml. Die gehungerten scheinoperierten Tiere liegen mit ihrem Muskelprotein nach 20 Stunden bei 15,4 mg/ml; nach 40 Stunden bei 20,0 mg/ml.

b) Leberprotein

Während unter Fütterung einer proteinarmen, hochkalorischen Diät der Muskelproteingehalt von der 20. zur 40. Stunde in allen Gruppen zunimmt, zeigt sich in der Leber eher eine Abnahme. Die Proteinkonzentration der binephrektomierten Tiere liegt nach 20 Stunden bei 43,0 mg/ml und ist damit um 20 % niedriger als bei den scheinoperierten Tieren (53,7 mg/ml). Nach 40 Stunden beträgt der Proteingehalt bei diesen Tieren 43,2 mg/ml gegenüber 51,2 mg/ml bei den scheinoperierten Tieren.

Die gehungerten binephrektomierten Tiere besitzen nach 20 Stunden einen Proteingehalt von 46,8 mg/ml, nach 40 Stunden sinkt die Proteinkonzentration auf 41,2 mg/ml. Die gehungerten scheinoperierten Tiere liegen nach 20 Stunden mit ihrer Proteinkonzentration bei 47,5 mg/ml, nach 40 Stunden bei 46,8 mg/ml.

2. Proteingehalt bei den Lactat-Tieren

a) Muskelprotein

Bei den binephrektomierten Tieren steigt der Proteingehalt von 15,5 mg/ml in der 20. Stunde auf 21,2 mg/ml in der 40. Stunde. Bei den scheinoperierten Tieren sinkt der Proteingehalt dagegen von 21,0 mg/ml auf 15,9 mg/ml.

Bei den gehungerten binephrektomierten Tieren ist ein Anstieg des Proteingehaltes von 15,0 mg/ml (20 Stunden) auf 22,5 mg/ml (40 Stunden) zu verzeichnen. Bei den gehungerten scheinoperierten Tieren wächst der Proteingehalt von 14,5 mg/ml nach 20 Stunden auf 16,2 mg/ml nach 40 Stunden.

b) Leberprotein

Der Proteingehalt der binephrektomierten Tiere steigt von 46,4 mg/ml nach 20 Stunden auf 47,9 mg/ml nach 40 Stunden an. Bei den scheinoperierten Tieren erhöht sich die Proteinkonzentration von 50,4 mg/ml auf 51,9 mg/ml.

Die gehungerten binephrektomierten Tiere zeigen von der 20. Stunde (48,4 mg/ml) zur 40. Stunde (45,6 mg/ml) eine Proteinabnahme von 6 %. Der Proteingehalt der gehungerten scheinoperierten Tiere wächst von 49,3 mg/ml in der 20. Stunde auf 51,5 mg/ml nach 40 Stunden.

3. Proteingehalt bei der Serin-Tieren

a) Muskelprotein

Anders als in den vorherigen Gruppen fällt der Muskelproteingehalt der mit Serin substituierten Tieren allgemein von der 20. zur 40. Stunde hin ab.

Bei den nephrektomierten Ratten verringert sich der Proteingehalt von 16,5 mg/ml in der 20. Stunde auf 15,7 mg/ml nach 40 Stunden. Bei den scheinoperierten Tieren beträgt die Abnahme im gleichen Zeitraum 9 % (von 19,1 mg/ml auf 17,4 mg/ml).

Bei den gehungerten binephrektomierten Tieren nimmt der Proteingehalt von 17,6 mg/ml um 14 % auf 15,2 mg/ml ab. Die Proteinkonzentration der gehungerten scheinoperierten Ratten von 17,7 mg/ml um 16 % auf 14,8 mg/ml.

b) Leberprotein

Im Vergleich zu den vorher betrachteten Gruppen fällt unter Serinsubstitution ein wesentlich höheres Leberprotein auf. Der Proteingehalt fällt bei den nephrektomierten Tieren von 78,9 mg/ml in der 20. Stunde auf 65,9 mg/ml in der 40. Stunde ab. Bei den scheinoperierten Tieren dagegen steigt er von 76,9 mg/ml auf 78,5 mg/ml an. Der Proteingehalt der gehungerten nephrektomierten Tiere sinkt von 72,0 mg/ml nach 20 Stunden auf 66,8 mg/ml nach 40 Stunden. Bei den scheinoperierten gehungerten Tieren fällt das Leberprotein von 67,9 mg/ml auf 58,2 mg/ml.

4. Proteingehalt bei den Pyruvat-Tieren

a) Muskelprotein

Das Muskelprotein nimmt von 15,7 mg/ml (nach 20 Stunden) auf 25,6 mg/ml (nach 40 Stunden) bei den binephrektomierten Tieren zu. Bei den scheinoperierten Tieren (21,7 mg/ml nach 40 Stunden) liegt der Proteingehalt deutlich niedriger. Nach Pufferung bzw. Reduktion der Pyruvatdosis auf ein Fünftel liegt der Proteingehalt nach 40 Stunden bei 19,6 bzw. 19,4 mg/ml.

b) Leberprotein

Die Proteinkonzentration sinkt von 47,1 mg/ml in der 20. Stunde auf 43,4 mg/ml in der 40. Stunde nach Binephrektomie. 40 Stunden nach Scheinoperation finden wir ein Leberprotein von 50,2 mg/ml. Bei Reduktion der Pyruvatdosis auf ein Fünftel steigt nach Nephrektomie der Proteingehalt auf 52,1 mg/ml (40-Stunden-Wert). Bei Zusatz von Acetolyt sinkt der Proteingehalt dagegen auf 38,4 mg/ml.

5. Proteingehalt bei den Malat-Tieren

a) Muskelprotein

Gegenüber den scheinoperierten Tieren (25,4 mg/ml) zeigen die Tiere 40 Stunden nach Binephrektomie einen Proteingehalt von 27,5 mg/ml. Bei Reduktion der Malatdosis auf ein Fünftel nimmt der Proteingehalt geringfügig ab auf 26,6 mg/ml, bei Gabe von Acetolyt auf 20,5 mg/ml.

b) Leberprotein

Die scheinoperierten Tiere haben nach 40 Stunden einen Proteingehalt von 49,2 mg/ml. Bei den binephrektomierten Tieren geht das Leberprotein auf 42,7 mg/ml zurück. Bei Reduktion der Malatdosis auf ein Fünftel beträgt der Proteingehalt 46,4 mg/ml, bei Fütterung der ursprünglichen Dosis in Kombination mit Acetolyt 46,1 mg/ml.

3.6. Verhalten des Glykogens

Da Glykogen als Makromolekül osmotisch nahezu inaktiv ist, stellt es eine günstige Speicherform für Glucose dar. Die menschliche Leber enthält - abhängig von der Stoffwechsellage und der Ernährung - 20 bis 150 g Glykogen (d.h. bis zu 10 % ihres Eigengewichtes). In der menschlichen Muskulatur liegt der Gehalt zwischen 0,1 und 1 % und läßt sich durch weitere KH-Zufuhr nicht steigern. Im Hungerzustand sinkt der Glykogengehalt der Leber bis auf 0,1 % des Eigengewichtes ab, wird aber auch bei haltender Nahrungskarenz durch Gluconeogenese aus Aminosäuren auf dieser Höhe gehalten. In der katabolen Stoffwechsellage der akuten Urämie ergaben sich folgende Meßwerte bei der Ratte:

1. Glykogengehalt bei den LPD-Tieren

a) Muskelglykogen

Bei den binephrektomierten Tieren sinkt der Glykogengehalt von 7,2 ug/ml nach 20 Stunden auf 6,2 ug/ml nach 40 Stunden (Abnahme um 14 %). Bei den scheinoperierten Vergleichsratten nimmt der Glykogengehalt von 6,6 ug/ml auf 5,3 ug/ml ab.

Die gehungerten binephrektomierten Tiere zeigen einen Glykogengehalt von 5,8 ug/ml nach 20 Stunden und von 5,5 ug/ml nach 40 Stunden (Vergleichstiere). Die Werte der scheinoperierten Vergleichstiere sind identisch.

b) Leberglykogen

Bei den binephrektomierten Tieren bestimmen wir nach 20 Stunden einen Glykogenspiegel von 17,6 ug/ml, nach 40 Stunden einen Wert von 13,4 ug/ml. Bei den scheinoperierten Kontrollen fällt der Glykogengehalt von 25,0 ug/ml auf 19,2 ug/ml. Bei den gehungerten binephrektomierten Tieren sinkt der Glykogengehalt von 192, ug/ml nach 20 Stunden auf 14,8 ug/ml nach 40 Stunden.

Die gehungerten scheinoperierten Tiere zeigen nach 20 Stunden einen Glykogengehalt von 12,3 ug/ml, der sich nach 40 Stunden auf 52,6 ug/ml erhöht.

2. Glykogengehalt bei den Lactat-Tieren

a) Muskelglykogen

Bei den binephrektomierten Tieren verringert sich der Glykogengehalt von 6,7 ug/ml nach 20 Stunden auf 4,5 ug/ml nach 40 Stunden. Die scheinoperierten Vergleichsratten zeigen einen Glykogengehalt von 3,9 ug/ml nach 20 Stunden und 4,2 ug/ml nach 40 Stunden.

Bei den gehungerten binephrektomierten Tieren sinkt der Glykogengehalt von 7,4 ug/ml auf 4,4 ug/ml, bei den gehungerten scheinoperierten Ratten von 7,1 ug/ml auf 5,1 ug/ml.

b) Leberglykogen

Bei den binephrektomierten Tieren steigt das Leberglykogen von 18,2 ug/ml nach 20 Stunden geringfügig auf 24,4 ug/ml nach 40 Stunden. Die scheinoperierten Tiere dagegen bauen Glykogen von 31,9 ug/ml auf 27,2 ug/ml ab.
Die gehungerten binephrektomierten Tiere erhöhen ihr Leberglykogen von 15,3 ug/ml nach 20 Stunden auf 18,1 ug/ml nach 40 Stunden. Die gehungerten scheinoperierten Tiere, die schon nach 20 Stunden mit 40,2 ug/ml ein deutlich erhöhtes Leberglykogen besitzen, synthetisieren bis zur 40. Stunde drastisch Glykogen auf eine Konzentration von 620 ug/ml.

3. Glykogengehalt bei den Serin-Tieren

a) Muskelglykogen

Der Glykogengehalt der binephrektomierten Tiere sinkt von 13,9 ug/ml auf 7,4 ug/ml innerhalb von 40 Stunden. Die scheinoperierten Tiere bauen Glykogen von 13,4 ug/ml auf 8,9 ug/ml ab.

Die gehungerten binephrektomierten Tiere zeigen von der 20. Stunde (13,7 ug/ml) zur 40. Stunde (12,1 ug/ml) uns eine geringe Glykogenabnahme. Bei gehungerten scheinoperierten Tieren ist sogar eine ansteigende Tendenz von 7,0 ug/ml auf 8,2 ug/ml zu beobachten.

b) Leberglykogen

Nach 20 Stunden zeigen drei von fünf binephrektomierten Tieren einen durchschnittlichen Glykogengehalt von 20,6 ug/ml, während zwei Tiere mit 228 ug/ml eine erhebliche Glykogenkonzentration synthetisiert haben. Nach 40 Stunden zeigen in dieser Gruppe vier Tiere einen durchschnittlichen Glykogengehalt von 82,6 ug/ml, ein Tier liegt bei 1214 ug/ml.

Bei den scheinoperierten Tieren liegt der Glykogengehalt nach 20 Stunden bei 42,5 ug/ml (4 Tiere) bzw. 995 ug/ml (1 Tier), nach 40 Stunden bei 385 ug/ml (3 Tiere) bzw. 117 ug/ml (2 Tiere).
Die Gruppe der gehungerten binephrektomierten Tiere zeigt nach 20 Stunden im Mittel einen Glykogengehalt von 36,7 ug/ml. Dieser steigt nach 40 Stunden auf 628 ug/ml (2 Tiere) bzw. 105 ug/ml (2 Tiere). Die gehungerten scheinoperierten Tiere zeigen nach 20 Stunden ein völlig heterogenes Verhalten: 19,4 ug/ml (1 Tier), 140 ug/ml (2 Tiere) bzw. 667 ug/ml (2 Tiere). Nach 40 Stunden ist jedoch wiederum ein deutlicher Anstieg des Glykogengehaltes auf 394 ug/ml (3 Tiere) bzw. 1074 ug/ml (2 Tiere) festzustellen.

4. Glykogengehalt bei den Pyruvat-Tieren

a) Muskelglykogen

Der Glykogengehalt liegt 20 Stunden nach Binephrektomie bei 5,1 ug/ml, nach 40 Stunden bei 4,7 ug/ml. Die scheinoperierten Tiere zeigen nach 40 Stunden einen Glykogengehalt von 4,3 ug/ml. Die Reduktion der Pyruvatmenge auf ein Fünftel bewirkt keine Änderung des Glykogengehaltes (4,2 ug/ml), ebenso eine Pufferung mit Acetolyt (4,0 ug/ml).

b) Leberglykogen

Nach 20 Stunden liegt der Glykogengehalt bei den binephrektomierten Tieren bei 18,4 ug/ml und steigt nach 40 Stunden auf 20,6 ug/ml. Die scheinoperierten Tiere zeigen nach 40 Stunden vergleichsweise einen Glykogengehalt von 18,4 ug/ml. Bei Reduktion der Pyruvatdosis auf ein Fünftel beträgt der Glykogengehalt 20,4 ug/ml, bei Acetolytgabe in Kombination mit der hohen Pyruvatdosis 18,4 ug/ml 40 Stunden nach Binephrektomie.

5. Glykogengehalt bei den Malat-Tieren

a) Muskelglykogen

Nach 40 Stunden haben die binephrektomierten Tiere ein Muskelglykogen von 9,0 ug/ml, die scheinoperierten Vergleichsratten von 5,6 ug/ml. Wenn man nur ein Fünftel der Malatmenge füttert, fällt der Glykogengehalt 40 Stunden nach Binephrektomie auf 5,2 ug/ml. Bei Pufferung der hohen Malatdosis mit Acetolyt liegt der Glykogenspiegel bei 6,4 ug/ml.

b) Leberglykogen

40 Stunden nach Binephrektomie finden wir eine Glykogenkonzentration von 31,5 ug/ml, die nach gleichzeitiger Gabe von Acetolyt bei 36,0 ug/ml liegt. Reduktion der Malatdosis auf 20 % läßt den Glykogengehalt auf 20,5 ug/ml zurückgehen.
Scheinoperierte Vergleichsratten dagegen weisen eine erhebliche Zunahme des Leberglykogens auf (43,1 ug/ml bei 3 Ratten, 283 ug/ml bei 2 Ratten).

3.7. Verhalten des Gesamtkohlenhydratgehaltes

Ein Vergleich zwischen dem Gesamtkohlenhydratgehalt des Muskels und der Leber ist nur bei der mit Serin gefütterten Gruppe möglich, da bei den anderen Gruppen allein der Gesamtkohlenhydratgehalt der Leber gemessen wurde. Aus diesem Grunde erfolgt zunächst eine Betrachtung der mit Serin substituierten Tiere.

1. Gesamtkohlenhydratgehalt bei den Serin-Tieren

a) Muskel-KH-Gehalt

Es sind eindeutige Parallelen zum Muskelglykogengehalt zu ziehen. In allen Gruppen, gleichgültig ob gehungert oder nicht, nimmt der Gesamt-KH-Gehalt von der 20. zur 40. Stunde ab. Die scheinoperierten Tiere unterscheiden sich nur unwesentlich von den binephrektomierten: 2854 ug/ml nach 20 Stunden und 1778 ug/ml nach 40 Stunden.
Bei den gehungerten binephrektomierten Tieren sinkt der Gesamt-KH-Gehalt von 3335 ug/ml nach 20 Stunden auf 1927 ug/ml nach 40 Stunden, bei den gehungerten scheinoperierten Tieren von 1843 ug/ml auf 1415 ug/ml. Wie beim Muskelglykogengehalt zeigen auch hier die gehungerten scheinoperierten Tiere nach 20 Stunden bei weitem die niedrigsten Werte.

b) Leber-KH-Gehalt

Dem starken Glykogenaufbau in der Leber von der 20. zur 40. Stunde entspricht eine allgemeine Zunahme des Gesamt-KH-Gehaltes. Bei den scheinoperierten Tieren steigt der Gesamt-KH-Gehalt von 4539 ug/ml nach 20 Stunden auf 4758 ug/ml nach 40 Stunden, bei den binephrektomierten Tieren von 2903 ug/ml auf 4184 ug/ml.
Die gehungerten binephrektomierten Tiere besitzen nach 20 Stunden einen sehr niedrigen Gesamt-KH-Gehalt von 1398 ug/ml, der aber

bis zur 40. Stunde auf 4481 ug/ml ansteigt. Die gehungerten scheinoperierten Tiere haben sowohl nach 20 als auch nach 40 Stunden die höchsten Gesamt-KH-Gehalte (5287 bzw. 6254 ug/ml).

2. Leber-KH-Gehalt bei den LPD-Tieren

Bei den binephrektomierten Tieren sinkt der Gesamt-KH-Gehalt von 3144 ug/ml nach 20 Stunden auf 1846 ug/ml nach 40 Stunden während er bei den scheinoperierten Tieren mit 3108 ug/ml bzw. 3138 ug/ml gleichbleibt. Bei den gehungerten binephrektomierten Tieren sinkt der Gesamt-KH-Gehalt von 2186 ug/ml nach 20 Stunden auf 1527 ug/ml nach 40 Stunden, bei den gehungerten scheinoperierten Tieren steigt er nun von 2550 ug/ml auf 6066 ug/ml.

3. Leber-KH-Gehalt bei den Lactat-Tieren

Bei den binephrektomierten Tieren nimmt der Gesamt-KH-Gehalt von 2260 ug/ml nach 20 Stunden auf 3865 ug/ml nach 40 Stunden zu, die scheinoperierten Tiere zeigen eine Zunahme von 4112 ug/ml auf 4786 ug/ml.
Bei den gehungerten binephrektomierten Tieren steigt der Gesamt-KH-Gehalt von 1988 ug/ml nach 20 Stunden auf 2630 ug/ml nach 40 Stunden, bei den gehungerten scheinoperierten Tieren nimmt er ab von 7368 ug/ml auf 5944 ug/ml.

4. Leber-KH-Gehalt bei den Pyruvat-Tieren

Bei den binephrektomierten Tieren erhöht sich der Gesamt-KH-Gehalt von 2044 ug/ml nach 20 Stunden auf 2740 ug/ml nach 40 Stunden. Die scheinoperierten Tiere haben vergleichsweise eine Konzentration von 3668 ug/ml nach 40 Stunden. Bei Reduktion der Pyruvatmenge auf ein Fünftel beträgt der Gesamt-KH-Gehalt nach 40 Stunden nur noch 1410 ug/ml. Bei Zusatz von Acetolyt zur hohen Pyruvatdosierung liegt der Gesamt-KH-Gehalt nach 40 Stunden bei 3610 ug/ml.

5. Leber-KH-Gehalt bei den Malat-Tieren

In dieser Gruppe beträgt der Gesamt-KH-Gehalt bei den binephrektomierten Tieren 3348 ug/ml im Vergleich zu 6662 ug/ml bei den scheinoperierten Tieren. Reduziert man die Malatdosis auf ein Fünftel, so fällt der Gesamt-KH-Gehalt auf 2398 ug/ml. Bei Pufferung mit Acetolyt beträgt er 4614 ug/ml unter gleichzeitiger Gabe hoher Malatdosen.

3.8. Verhalten der Glykogen-Synthetase

Das Enzym Glykogen-Synthetase katalysiert den Aufbau von Glykogen aus Glucose. Es hat damit eine Schlüsselfunktion im Kohlenhydrat-Stoffwechsel inne. Die Glykogensynthetase wird durch Phosphorylierung durch die cAMP-abhängige Proteinkinase von der aktiven I-Form (Glucose-6-P-independent) in die inaktive D-Form (Glucose-6-P-dependent) überführt. Die Relation zwischen aktiver und inaktiver Form gibt damit einen gewissen Aufschluß über anabole bzw. katabole Lage des Glykogenstoffwechsels.

1. Glykogen-Synthetase-Aktivität bei den LPD-Tieren

a) Muskelsynthetase

Von der 20. zur 40. Stunde nimmt die spezifische Aktivität des Enzyms deutlich ab (von 5,54 auf 4,04 nMol/min/mg bei den nephrektomierten Tieren, von 6,36 auf 3,35 nMol/min/mg bei den scheinoperierten Tieren). Die Werte für die inaktive D-Form sind 20 und 40 Stunden nach Scheinoperation fast identisch (1,26 bzw. 1,28 nMol/min/mg). Der prozentuale Anteil der I-Form an der Gesamtaktivität verringert sich von 83,5 % auf 72,4 % nach 40 Stunden. Bei den binephrektomierten Tieren dagegen nimmt auch die inaktive D-Form in absoluten Werten klar ab (von 1,10 auf 0,62 nMol/min/mg), so daß in dieser Gruppe der Anteil der I-Form von der 20. Stunde

(83,4 %) zur 40. Stunde (86,7 %) leicht ansteigt. Nach 40 Stunden übertrifft somit bei den binephrektomierten Tieren der Anteil der I-Form denjenigen der scheinoperierten Tiere um 14,3 %. Bei den gehungerten Tieren verhalten sich die Enzymaktivitäten umgekehrt: Nach 40 Stunden ist der Anteil der aktiven Form bei den scheinoperierten Tieren höher als bei den binephrektomierten. Bei den gehungerten binephrektomierten Tieren nimmt der Anteil der aktiven Form von 84,6 % in der 20. Stunde auf 76,4 % in der 40. Stunde ab. Auch bei den gehungerten scheinoperierten Tieren ist nach 40 Stunden mit 79,8 % gegenüber 85,4 % nach 20 Stunden eine deutliche Abnahme der aktiven I-Form zu verzeichnen.

b) Lebersynthetase

Gegenüber der Muskelsynthetase fallen die sowohl absolut als auch relativ wesentlich niedrigeren Werte auf. Bei den binephrektomierten Ratten steigt die inaktive D-Form von 0,26 nach 20 Stunden auf 0,92 nMol/min/mg nach 40 Stunden. Dadurch fällt der Anteil der I-Form trotz steigender Absolutwerte von 66,8 % nach 20 Stunden auf 46,5 % nach 40 Stunden. Gleichermaßen verhält es sich bei den scheinoperierten Vergleichsratten, bei denen der Anteil der aktiven I-Form von 50,0 % nach 20 Stunden auf 35,8 % nach 40 Stunden zurückgeht. Bei den gehungerten Tieren hingegen nimmt der Anteil der aktiven I-Form zur 40. Stunde hin zu, besonders deutlich nach Binephrektomie (44,1 % in der 20. Stunde 69,4 % in der 40. Stunde). Bei den gehungerten scheinoperierten Tieren erhöht sich der Anteil der I-Form von 51,4 % auf 57,4 %. Sowohl bei den gehungerten als auch bei den nicht-gehungerten Tieren weisen die binephrektomierten Tiere nach 40 Stunden einen höheren Anteil der aktiven I-Form auf als die scheinoperierten Vergleichsratten.

2. Glykogen-Synthetase-Aktivität bei den Lactat-Tieren

a) Muskelsynthetase

Die binephrektomierten Tiere zeigen von der 20. auf die 40. Stunde einen starken Abfall der aktiven I-Form von 7,86 auf 2,47 nMol/min/mg. Da gleichzeitig die D-Form aber von 1,19 auf 0,57 nMol/min/mg absinkt, geht der Anteil der I-Form nur von 86,9 % auf 81,3 % zurück. Die scheinoperierten Kontrolltiere weisen ebenfalls einen Rückgang der spezifischen Aktivität für die D- und I-Form auf. Doch ergibt sich eine Verschiebung der Relationen von 75 % nach 20 Stunden auf 80,2 % nach 40 Stunden.
Bei den gehungerten Tieren zeigt sich jeweils ein deutlicher Abfall der I-Form zur 40. Stunde hin, und zwar bei den binephrektomierten von 79,8 % auf 64,3 % und bei den scheinoperierten von 91,1 % auf 93,7 %. Der Anteil der I-Form ist nach 20 und 40 Stunden bei den gehungerten scheinoperierten Tieren jeweils höher als bei den binephrektomierten. Im Vergleich zu den gehungerten binephrektomierten Tieren liegen die Werte für die I-Form des Enzyms bei den nicht-gehungerten binephrektomierten Ratten nach 20 Stunden um 7,1 % und nach 40 Stunden um 17 % höher.

b) Lebersynthetase

Bei den binephrektomierten Tieren erhöhen sich die spezifischen Aktivitäten sowohl für die D- als auch für die I-Form nach der 20. und 40. Stunde. Dabei aber nimmt der prozentuale Anteil der I-Form von 74,0 % auf 64,7 % ab. Bei den scheinoperierten Tieren zeigt sich ebenfalls eine Abnahme der I-Form von 65,3 % auf 61,4 %.
Bei den gehungerten binephrektomierten Tieren beträgt der Anteil der D-Form nach 20 Stunden 0,48 nMol/min/mg gegenüber 0,46 nMol/mg/min der I-Form (48,9 %). Wie bei den LPD-Tieren liegt auch hier der relative Anteil der I-Form nach 20 Stunden bei den gehungerten binephrektomierten Tieren besonders niedrig. Besonders drastisch setzt sich diese Erscheinung bei den Serin-Tieren fort. Nach

40 Stunden erhöht sich der Anteil der I-Form bei den gehungerten binephrektomierten Tieren leicht auf 51,4 %. Die gehungerten scheinoperierten Tiere zeigen von der 20. Stunde zur 40. Stunde einen deutlichen Anstieg des Anteils der I-Form von 54,0 % auf 72,0 %. Sowohl nach 20 Stunden als auch nach 40 Stunden weisen die nicht-gehungerten binephrektomierten Tiere eine höhere Aktivität der I-Form auf als die gehungerten binephrektomierten Ratten (74,0 % im Vergleich zu 48,9 % nach 20 Stunden und 64,7 % im Vergleich zu 51,4 % nach 40 Stunden).

3. Glykogen-Synthetase-Werte bei den Serin-Tieren

a) Muskelsynthetase

Besonders auffallend ist in dieser Gruppe, daß die spezifischen Aktivitäten bis zum fünfachen über den vergleichbaren Werten der anderen Fütterungsgruppen liegen. So beträgt die Aktivität der I-Form bei den binephrektomierten Tieren nach 20 Stunden 15,7 nMol/min/mg (88,4 % der Gesamtaktivität). Nach 40 Stunden liegt der prozentuale Anteil noch bei 80,5 %. Die scheinoperierten Vergleichstiere liegen mit ihren Werten niedriger (I-Form nach 20 Stunden 11,8 nMol/min/mg, entsprechend 78,8 %, und nach 40 Stunden 9,3 nMol/min/mg, entsprechend 74,6 %).
Die gehungerten binephrektomierten Tiere haben nach 20 Stunden eine Aktivität der I-Form von 13,0 nMol/min/mg (83,4 %) und nach 40 Stunden von 10,6 nMol/min/mg (66,5 %). Auch bei diesen Tieren liegen die scheinoperierten Ratten in ihren Aktivitäten niedriger (9,9 nMol/min/mg, entsprechend 75,4 %, nach 20 Stunden und 8,1 nMol/min/mg, entsprechend 69,8 %, nach 40 Stunden).

b) Lebersynthetase

Bei der Lebersynthetase liegen die spezifischen Aktivitäten größenordnungsmäßig im Bereich der anderen Gruppe. Die prozentualen Anteile der I-Form liegen nach 20 Stunden niedrig, steigen aber nach 40 Stunden durchweg an. So erhöht sich der Anteil der I-Form bei

den binephrektomierten Tieren von 56,2 % auf 63,9 %, bei den vergleichbaren scheinoperierten Tieren von 49,6 % auf 53,9 %.

Der nach 20 Stunden besonders niedrig liegende Anteil der I-Form bei den gehungerten, binephrektomierten Tieren von 0,21 nMol/min/mg (29,6 % der Gesamtaktivität), erhöht sich nach 40 Stunden auf 0,66 nMol/min/mg (57,9 % der Gesamtaktivität). Bei den scheinoperierten Tieren steigt die aktive Enzymform von 46,3 % auf 54,1 %.

4. Glykogen-Synthetase-Aktivität bei den Pyruvat-Tieren

a) Muskelsynthetase

Nach 20 Stunden liegt die Aktivität der I-Form der binephrektomierten Tiere bei 2,49 nMol/min/mg (67,7 % der Gesamtaktivität). Nach 40 Stunden steigt der prozentuale Anteil auf 82,4 %, da sich die inaktive D-Form von 1,19 auf 0,41 nMol/min/mg vermindert. Die scheinoperierten Tiere weisen nach 40 Stunden einen Anteil der I-Form von 81,6 % auf. Nach Acetolytgabe fällt die aktive I-Form auf 76,4 %, bei Reduktion der Pyruvatdosis auf ein Fünftel auf 66,8 %.

b) Lebersynthetase

Bei den binephrektomierten Tieren erniedrigt sich der Anteil der aktiven I-Form von 75,8 % nach 20 Stunden auf 47,9 % nach 40 Stunden. Verantwortlich hierfür ist die Zunahme der D-Form von 0,30 auf 1,26 nMol/min/mg. Die scheinoperierten Tiere zeigen einen prozentualen Anteil der I-Form von 53,3 %. Bei Pufferung (Acetolyt) steigt der aktive Anteil auf 69 %. Reduziert man die Pyruvatmenge auf ein Fünftel, so liegt die I-Form nach 40 Stunden bei 70,0 %.

5. Glykogen-Synthetase-Werte bei den Malat-Tieren

a) Muskelsynthetase

Nach 40 Stunden liegt die I-Form des Enzyms bei binephrektomierten Ratten bei 82,4 % im Vergleich zu 83,1 % bei den scheinoperierten Tieren. Bei Pufferung (Acetolyt) geht der Anteil auf 75,8 % zurück. Reduktion der Malatdosis auf ein Fünftel bewirkt einen weiteren Rückgang auf 73,5 % der Gesamtaktivität.

b) Lebersynthetase

Nach 40 Stunden repräsentiert die I-Form bei binephrektomierten Ratten 51,5 % gegenüber 63,9 % bei den scheinoperierten Tieren. Bei den scheinoperierten Tieren ist jedoch spezifische Aktivität der D-Form nur halb so hoch wie bei den binephrektomierten Tieren. Wenn man Acetolyt zusetzt, beträgt der prozentuale Anteil der I-Form 63,2 %, nach Reduktion der Malatdosis 53,7 %.

4. Diskussion

Die Gluconeogenese von Pyruvat, Lactat und Aminosäuren ist eine der Hauptfunktionen der Leber. Da beim akuten Nierenversagen eine katabole bis hyperkatabole Stoffwechselentgleisung mit drastischem Protein- und Glykogenabbau sowie einer gesteigerten Lipolyse überwiegen, sollte das Ziel einer optimalen Behandlung auch die Zuführung von Substraten beinhalten, die als geeignete Substanzen für die Glukoneogenese unter diesen Stoffwechselbedingungen gelten können. Während die alleinige Zufuhr einer proteinarmen kohlenhydratreichen gemischten Basisdiät, wie in dem vorausgegangenen Abschnitt gezeigt, bei weitem nicht ausreicht, den drastischen Glykogen- und Proteinabbau zu kompensieren, haben wir versucht, den Effekt von Pyruvat und dessen Stoffwechselvorstufen Lactat, Malat und Serin auf ihre Wirksamkeit hinsichtlich einer Glykogenneusynthese und eines proteinanabolen Wirkmechanismus in Leber und Muskel zu untersuchen. Als Modell hierfür diente die bilateral nephrektomierte Ratte und deren scheinoperierte Kontrollen.

Die Fütterung einer gemischten proteinarmen, kohlenhydratreichen Basisdiät führt zu einer deutlichen Verminderung des Muskelproteinabbaus, wie ihn nephrektomierte und scheinoperierte nüchterne Tiere 60 Stunden post operationen aufweisen (Link, 1980). Dagegen scheint diese proteinarme Diät ineffektiv für die Proteinneusynthese in der Leber zu sein. Gelingt es, bei nüchternen Tieren durch eine Proteindegradation des Muskels ausreichend Substrate für eine Proteindenovosynthese in der Leber zu gewinnen und dadurch den extrahierbaren Leberproteinanteil auch 60 Stunden nach Nephrektomie ohne Nahrungsaufnahme auf Kosten des Muskel- und Herzproteins konstant zu halten (Best, 1980), so führt umgekehrt eine ausreichende Kalorisierung des Organismus mit einer proteinarmen Basisdiät lediglich zu einer weitgehenden Verhinderung des Muskelproteinabbaus ohne einen gleichwertigen Ersatz für die Leberpro-

teinsynthese darzustellen. Darüber hinaus kann die Basisdiät den hochgradigen Glykogenabbau sowohl in Leber als auch im Muskel bei weitem nicht kompensieren.

Der Zusatz von L-Lactat in einer Höchstdosierung von 3 g/kg/20 h führt in 10-stündlichen Fütterungsintervallen zu keiner sicheren Beeinflussung des Muskel- und Leberproteins, ebenso bleiben Muskel- und Leberglykogengehalt unverändert. Exton und Park (1967) haben in ihren Studien zur Glukose- und Glykogenbildung in der isoliert perfundierten Leber Lactat an nüchternen Ratten getestet und finden im Vergleich zu den Kontrolltieren bei Zusatz von 10 bzw. 20 mM L-Lactat einen deutlichen, ca. 4-fachen Anstieg der Glukosebildung, ebenso einen etwa 5-fachen Anstieg der Glykogenbildung auf 60mM bzw. 5 mM/g Leberfeuchtgewicht. Eine Erhöhung der L-Lactat-Konzentration auf 30 mM in der Perfusionslösung führt dagegen - diesen Untersuchern entsprechend - zu einer Verminderung der Glukosebildung um 20 %, während jedoch die Glykogenbildung um nahezu 300 % erhöht wird und Werte erreicht, wie sie lediglich für Fructose (20 und 30 mM) und Dihydroxyaceton (40 mM) angegeben werden (Exton und Park, 1967). In Übereinstimmung dazu finden wir bei Substitution höchster Lactatdosen in Kombination mit der proteinarmen Basisdiät bei Ratten, die bis unmittelbar vor Versuchsbeginn ad libitum ernährt wurden zwar keine sichere Beeinflussung der Leber- und Muskelglykogenwerte in scheinoperierten wie in nephrektomierten Tieren; 24-stündiges Fasten der Ratten vor Versuchsbeginn läßt jedoch den Leberglykogengehalt innerhalb 40 Stunden auf das 30-fache bei scheinoperierten Kontrolltieren ansteigen.
Offensichtlich verwertet die Leber L-Lactat im Hungerzustand als optimales Substrat für die Glukoneogenese und Glykogensynthese. Söling und Mitarbeiter (1970) fanden einen 3-fachen Anstieg der Incorporation der Radioaktivität von Lactat in Glucose in vivo bei gehungerten Meerschweinchen. In gleicher Weise fand Cook (1977) eine 2-3-fach höhere Gluconeogeneserate von Lactat in isoliert perfundierten Lebern gehungerter Meerschweinchen.

Hunde zeigten nach Fütterung mit kohlenhydrathaltigen Diäten eine erniedrigte ^{14}C-Lactatumwandlung in Plasmaglucose. Diese Raten erhöhten sich jedoch mehrfach nach einer 48-stündigen Hungerperiode (Belo et al., 1977). Nephrektomierte gehungerte Tiere mit einem Harnstoff-N von ca. 320 mg% haben offensichtlich eine Verwertungsstörung für Lactat. Die Leberglykogenwerte liegen in der gleichen Größenordnung wie bei nicht gehungerten, lactatgefütterten, nephrektomierten und scheinoperierten Tieren oder auch im Bereich von Tieren, die lediglich eine proteinarme Basisdiät erhalten hatten. Ursache für eine Verwertungsstörung von Lactat könnte die durch Urämietoxine inhibierte Aktivität der Lactatdehydrogenase sein (Emerson et al., 1965; Hicks et al., 1964; Morgan et al., 1963; West und Zimmermann, 1958; Wilkinson et al., 1970). Eine Hemmung der Gluconeogenese aus Lactat bei akuter Urämie wurde von Fröhlich et al. (1978) beschrieben. Im Gegensatz dazu stehen Daten von Dzurik (1973), der über eine Stimulierung der Glukoneogenese aus Lactat berichtete. Eine intrazelluläre Azidose der Leber interferiert eindeutig mit der Glukoneogenese; in der Rattenleber wird die Bildung von Glucose aus Lactat gehemmt, wenn der pH des Perfusats niedriger als 7,1 beträgt (Hems et al., 1966). In ähnlicher Weise wird die Aufnahme von Lactat in Hepatozyten verhindert, wenn deren pH von Normalwerten um 7.23 unter 7.0 abfällt (Lloyd et al., 1973). In gleicher Weise könnte durch die akut urämisch bedingte Azidose die Utilisierung von Lactat inhibiert sein.

Nach den Perfusionsversuchen von Exton und Park soll sich Pyruvat, was die Glukose- und Glykogenbildung betrifft, wie das Lactat verhalten. Unsere eigenen Untersuchungen zeigen jedoch ein erheblich differentes Verhalten. Pyruvat erweist sich in der gleichhohen Dosierung wie Lactat als außerordentlich toxisch, kombiniert mit einer Hyperglykämie mit Blutglucosewerten um 300 mg%. Lediglich 40 % der Tiere leben bis zur 40. Stunde, die Überlebenszeit der Tiere ist im Vergleich zu einer Fütterung mit dem von Walser angegebenen Gemisch aus 4 essentiellen Aminosäuren und 5 Keto- bzw. Hydroxyana-

logen, kombiniert mit proteinarmer Basisdiät, auf etwa 50 % erniedrigt (Link, 1979). Als Ursachen dieser außerordentlichen Toxizität hoher Pyruvatdosen bieten sich u.E. 4 Möglichkeiten an:

1. Durch die Verwendung von Natriumpyruvat im Vergleich zu Calciumlactat könnte es sich weniger um eine Pyruvat- als vielmehr um eine Natrium-induzierte Toxizität handeln. Die von uns kontrollierten Serum-Natriumwerte lagen jedoch an der oberen Grenze des Normbereiches, womit jedoch die Möglichkeit einer isotonischen Hyperhydratation nicht ausgeschlossen ist. Gegen letztere Möglichkeit könnte das Verhalten des Körpergewichtes dieser Tiere sprechen, das sich im Vergleich zu den übrigen nephrektomierten Gruppen nicht unterschied.

2. Thoelen und Mitarbeiter haben Acetoin als ein Urämietoxin identifiziert (Thölen und Bigler, 1962; Thölen et al., 1962; Thölen et al., 1961). Da die Leber aus Pyruvat Acetoin bilden kann, könnte die Fütterung von Pyruvat in hohen Dosen zu einem vermehrten Anfall von Acetoin führen und auf diese Weise toxisch wirken. Im Blut von Patienten mit Urämie oder Coma hepaticum wurde eine Erhöhung der Brenztraubensäure beschrieben (Amatuzio und Nesbitt, 1950; Biserte und Dassonville, 1956). Brenztraubensäure wird durch den Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex zu aktivem Acetaldehyd decarboxyliert (Holzer und Beaucamp, 1961; Järnefelt, 1955). Aktiver Acetaldehyd wird hauptsächlich in Acetyl-Coenzym A oder in Acetoin (Holzer und Beaucamp, 1961) umgewandelt. Acetoin kann zu 2, 3 Butylenglykol reduziert werden.
   Offenbar wird als Folge der verminderten Pyruvatutilisation in der Urämie vermehrt dieser Seitenweg des Acetoins beschritten. In Rattenleberhomogenaten findet sich bei einer pH-Abnahme von 7, 5 auf 7, 0 ein Anstieg der Acetoinbildung um 20 %, im Hirnhomogenat um 24 % (Thölen und Bigler, 1964).

3. Pyruvat kann durch eine Aldolkondensation als Dimeres Parapyruvat bilden. Parapyruvat wurde als potenter Inhibitor der oxydativen Decarboxylierung von α-Ketoglutarat zu Succinat in Mitochondrien von Rattenherzen identifiziert (Montgomery und Webb, 1956). Die Wirkung von Parapyruvat auf intakte Zellen, isolierte Gewebe oder ganze Tiere ist jedoch unklar. Einmal ist die Zellpermeabilität dieses Inhibitors dadurch limitiert, daß die beiden Carboxylgruppen relativ niedrige pk-Werte aufweisen (2,35 und 3,95) und bei physiologischen pH kaum in undissoziierter Form vorliegen. Zum anderen hängt die Beeinflußbarkeit der α-Ketoglutarsäureoxidase durch Parapyruvat ab von der Konzentration an α-Ketoglutarat. Schließlich existieren in verschiedenen Geweben Enzyme zur Entfernung von Parapyruvat (Montgomery et al., 1956).

4. Die hohe Letalität nach Pyruvatgabe könnte durch eine metabolische Azidose bedingt sein. Wir bestimmen Blut-pH-Werte unter der Pyruvatfütterung zwischen 7,1 und 7,2. Die gleichzeitige Verabfolgung von Acetolyt ließ zwar die Toxizität hoher Pyruvatdosen zurückgehen, erhöhte jedoch im Mittel die Blut-pH-Werte nur gering. Möglicherweise beeinflußt das durch Acetolyt zugeführte Calcium die durch Natriumpyruvat verschlechterte Stoffwechselsituation günstig. Die Abbaurate des Blutpyruvatspiegels nach Durchführung eines Pyruvattoleranztestes bei chronisch urämischen Patienten ist signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollen. Unwahrscheinlich ist eine verminderte renale Exkretion in der Urämie. Von der injizierten Pyruvatdosis werden bei chronisch urämischen Patienten 0,1 % und bei gesunden Kontrollen lediglich 0,8 % im Urin gefunden (Campanacci et al., 1973).

Die Reduktion von Pyruvat auf 20 % der verabfolgten Dosis zeigt ein umgekehrtes Verhalten hinsichtlich von Blutzucker und Leber- sowie Muskelglykogensynthese. In dieser Gruppe überleben einmal

alle Tiere, zum anderen liegen die Blutzuckerwerte im Mittel mit 50 mg% an der unteren Grenze des Normalbereiches. In Übereinstimmung damit finden wir nach Reduzierung der Pyruvatdosis eine um 250 % höhere Aktivität der aktiven I-Form der Glykogensynthetase im Muskel 40 Stunden nach Nephrektomie im Vergleich zu den Tieren mit hoher Pyruvatdosis und der dort beobachteten Hyperglykämie. Mildner und Hales beschrieben 1967 erstmals den insulinstimulierenden Effekt von Leucin. In weiteren Studien wurde gezeigt, daß sowohl Leucin als auch Arginin einen stimulierenden Einfluß auf die Insulinsekretion in vitro haben. Der Zusatz organischer Anionen (z.B. Pyruvat) reduziert die durch Leucin induzierte Insulinsekretion (Mildner, 1970; Anderson, 1976).

Eine Herabsetzung der Sauerstoffutilisation in Leberschnitten in Gegenwart von Phenylpyruvat fanden Spellerberg et al. (1978). Dabei unterschieden sich jedoch Normalserumversuche nicht von Versuchen mit Urämikerserum hinsichtlich ihres stoffwechseltoxischen Effekts.

Ähnliche Befunde wie durch die Fütterung von Natriumpyruvat mitgeteilt, können wir auch nach Verabfolgung von Natriummalat, kombiniert mit proteinarmer Basisdiät erheben, d.h. hohe Toxizität verbunden mit Hyperglykämie und verminderter Glykogensynthese im Muskel in hoher Malatdosierung und geringe Toxizität, kombiniert mit normalem Blutzucker und erhöhter Glykogensynthese im Muskel nach Dosisreduktion auf 20 %. Bei schweren Urämien soll ein erhöhter L-Malat-Spiegel im Plasma der Patienten nachweisbar sein. Diese Anhäufung wird durch eine Hemmung der Malatdehydrogenase erklärt, hervorgerufen durch aromatische Substanzen im Blut der Urämiekranken (Nordmann et al., 1966). Dadurch wird die Umwandlung von Malat zu Oxalacetat, mithin die Gluconeogenese aus Malat, gehemmt.

Bei der weiteren Suche eines auch für den urämischen Organismus utilisierbaren Substrates für eine effektive Glukoneogenese und Glykogensynthese testeten wir als nächstes Substrat L-Serin.

Exton und Park haben als Glukosebildner Fructose und Dihydroxyaceton gegenüber Serin deutlich favorisiert, jedoch in ihren Untersuchungen nicht vergleichbare Dosen getestet. Von diesen Autoren wurden 30 mM Fructose und 40 mM Dihydroxyaceton mit 10 mM L-Serin in der Perfusionslösung verglichen (Exton und Park, 1967). Darüber hinaus haben Fröhlich und Mitarbeiter (1977) auf eine Stimulierung der Serindehydratase in Lebern akut urämischer Ratten hingewiesen. Sie beobachteten einen im Vergleich zu scheinoperierten Tieren mehr als vierfachen Anstieg der Aktivität dieses Enzyms nach Nephrektomie. Dieses Enzym, das die Serinverwertung in normalen Lebern zu limitieren scheint (Chan und Freedland, 1971), erweist sich als sehr adaptiv, seine Aktivität läßt sich mannigfach unter Einfluß von Hormonen, verschiedenen Nahrungszuständen induzieren oder durch Aminosäuren verändern (Peraino und Pitot 1964; Schmidinger und Kröger 1967; Ishikawa et al., 1965; Suda 1967; Rowsell et al., 1965; Jost et al. 1970; Mauron et al. 1973; Inoue et al. 1971). In Übereinstimmung dazu fanden wir sowohl in der Leber scheinoperierter wie nephrektomierter Tiere 40 Stunden post operationem im Vergleich zu den Tieren mit proteinarmer Basisdiät allein und einer zusätzlichen Applikation von Lactat, Pyruvat und Malat, deutlich höhere Glykogenwerte. Dieser Effekt verstärkte sich nach vorausgegangenem 24-stündigem Fasten noch zusätzlich. Nach einer 48-stündigen Hungerperiode war die Umwandlung von ^{14}-C-Serin in Plasmaglucose bei Hunden mit proteinreicher Ernährung stärker erhöht als bei proteinarmer Diät (Belo et al., 1977).

Die scheinoperierten Kontrollen zeigten nun einen Leberglykogengehalt vergleichbar dem gehungerter scheinoperierter Tiere, die mit proteinarmer Basisdiät und L-Lactat gefüttert wurden. Im Gegensatz jedoch zu Lactat wird Serin auch von der Leber akut urämischer Tiere verstoffwechselt. Darüber hinaus finden wir auch im Muskel scheinoperierter wie nephrektomierter Tiere, mit und ohne Fastenperiode vor Versuchsbeginn, deutlich erhöhte Werte für die Glykogensynthe-

tase nach Serinapplikation, die die Werte für alle übrigen Gruppen um den Faktor 2-3 übersteigen. Die Applikation von Serin in Kombination mit einer proteinarmen gemischten Kost führt nahezu zu einer Verdoppelung des Leberproteins 20 Stunden nach Nephrektomie, während das Muskelprotein unbeeinflußt bleibt. 40 Stunden nach Nephrektomie liegen die Werte für das Leberprotein immer noch deutlich über den mit Lactat, Pyruvat oder Malat erhobenen Befunden, jedoch scheint diese Erhöhung auf Kosten des Muskelproteins zu gehen. Die Rolle von Serin als bedeutende Aminosäure im Stoffwechsel der Skelettmuskulatur bei akuter Urämie wurde durch Studien zur Isolierung und Charakterisierung des sog. Protein-Glykogen-Komplexes gezeigt (Schäfer, 1980). In diesen Untersuchungen war die Isolierung eines intakten Glykogenpartikels nur durch Substitution hoher Serindosen möglich (Schäfer, 1980).
In isolierten Hepatocyten von Ratten mit Uranylnitrat induziertem akutem Nierenversagen war ebenso wie in Hepatocyten 60 Stunden nach Binephrektomie oder beidseitiger Ureterligatur eine ca. 3-fache Stimulierung der Glucosebildung aus Serin nachweisbar im Vergleich zu Hepatozyten scheinoperierter Kontrollen (Hörl et al., 1980).

Die Blutzuckerwerte liegen bei allen 4 Gruppen der mit Serin gefütterten Tiere im Normbereich, während die Harnstoffwerte trotz der Verfütterung hoher Dosen dieser Aminosäure deutlich unter den bei Lactat- und Pyruvatverfütterung erhobenen Werten liegen.

Lactat, Pyruvat und Serin haben sich nach Perfusionsstudien von Exton und Park (1967) zusammen mit Glycerol, Fructose und Dihydroxyaceton als geeignete Substrate für die Glukoneogenese erwiesen. Zytoplasmatische Intermediate dagegen sind wegen der Impermeabilität der Leberzellmembran für Anionen der Di- und Tricarboxylsäuren ungeeignet. Hierin könnte wohl die Erklärung für die hohe Toxizität und Ineffektivität von Malat bezüglich der Glykogenbildung in der Leber nephrektomierter Ratten liegen.

Garrison und Haynes (1973) haben den Kohlenhydratstoffwechsel an isolierten Parenchymzellen von Rattenlebern untersucht. Zellen, isoliert von Ratten, die 18 - 24 Stunden gehungert hatten, synthetisierten Glucose aus Lactat, Pyruvat, Alanin, Glycerol, Dihydroxyaceton und Fructose, jedoch nicht aus Glutamat, Aspartat oder Intermediaten des Zitronensäurecyclus. Was den von uns beobachteten Unterschied zwischen Pyruvat und Lactat in gleicher Dosierung betrifft, so dürfte in die Erklärung miteingehen, daß Lactat physiologischerweise im Organismus in 10-fach höheren Serumkonzentrationen vorliegt als Pyruvat und deshalb der Einfluß von Pyruvat auf die Glukoneogenese und Glykogensynthese in Muskel und Leber in 10-fach niedrigerer Konzentration als Lactat verglichen werden müßte. Fröhlich und Mitarbeiter (1977) fanden jedoch, daß die Glukosebildung in Gegenwart steigender Dosen von Lactat und Pyruvat in einem Verhältnis von 10 : 1 im Gegensatz zu der Glukoneogenese aus Aminosäuren in urämischen Lebern signifikant erniedrigt ist.

Vergleicht man die gute Utilisierung von Laktat im Hinblick auf die Glykogensynthese in Lebern scheinoperierter Ratten mit den anabolen Effekten von Serin bei scheinoperierten und binephrektomierten Tieren, so mag folgende Interpretation erlaubt sein: Die Gluconeogenese aus Serin ist unabhängig vom Redoxsystem der Zelle. Deshalb kann wohl die Dehydratation von Serin zu Pyruvat leichter stattfinden als die Dehydrogenierung von Laktat zu Pyruvat.

Holt und Mitarbeiter (1961) haben die Rate der Glukoseproduktion der o.a. Substrate in Rattenlebern mit 350 mMol/100 g Körpergewicht/ Stunde angegeben. Etwas niedrigere Werte sind von Baker et al. (1961) mitgeteilt worden. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß in vivo Hormone, wie z.B. Katecholamine (Exton und Park, 1966), die Glukoneogenese stimulieren können. Außerdem erscheint bemerkenswert, daß schließlich eine Reihe enzymatischer Reaktionen in die Verstoffwechslung dieser Substrate eingeschaltet sind.

Während des akuten Nierenversagens dürften nun 2 Mechanismen miteinander konkurrieren: Einmal sollten die hormonellen Veränderungen (Katecholamin- und Glucagonfreisetzung) zu einer Stimulierung der Gluconeogenese führen und so die Neubildung von Glukose sowie schließlich auch die Synthese von Glykogen aus geeigneten Vorstufen begünstigen. Zum anderen dürfte die enzymatische Katalyse mit einer Reihe von Reaktionsschritten urämiebedingt an verschiedenen Schritten, wie am Beispiel der LDH gezeigt, zu z.T. kompletten und irreversiblen Blockierungen führen und so die Gluconeogenese aus den am scheinoperierten Kontrolltier möglichen Substraten verhindern.

5. Zusammenfassung

An bilateral nephrektomierten Ratten und scheinoperierten Kontrolltieren wurde der Einfluß einer gemischten proteinarmen hochkalorischen Diät in Kombination mit Pyruvat, Lactat, Malat und Serin auf den Glykogen- und Proteinstoffwechsel in Leber und Muskel untersucht. Außerdem wurden Blutzucker, Harnstoff-N, Elektrolyte und Blut-pH analysiert.
Folgende Ergebnisse wurden erarbeitet:

1. Nach Fütterung von Low Protein Diet allein und in Kombination mit hohen Dosen Lactat (1.5 g/10 h/kg) findet sich keine sichere Blutzuckerveränderung zwischen scheinoperierten und binephrektomierten Ratten, ebenso nach Substitution von Serin. Die Werte liegen im Normbereich. Hypoglykämische Werte werden 20 Stunden nach Binephrektomie unter Serinsubstitution beobachtet, wenn die Ratten 24 Stunden vor Versuch gehungert hatten. Hohe Pyruvat- bzw. Malatdosen führen 40 Stunden nach Binephrektomie zu hyperglykämischen Werten. Nach Reduktion der Dosis auf 20 % liegen die Werte dagegen im unteren Normbereich.

2. Bei Betrachtung des Proteingehaltes ist auffällig, daß unter Substitution von Serin in Kombination mit LPD die Muskelproteinkonzentrationen bei binephrektomierten und scheinoperierten Ratten niedriger liegen als bei allen anderen Vergleichsgruppen. Der Leberproteingehalt ist jedoch bei den mit Serin behandelten Tieren umgekehrt am höchsten.

3. Serin führt bei scheinoperierten und binephrektomierten Ratten zu einem zwei- bis dreifachen Glykogenanstieg im Muskel verglichen mit allen übrigen Gruppen. LPD allein und in Kombination mit Pyruvat führt zu keiner Beeinflussung des nach operativem Eingriff (Binephrektomie oder Scheinoperation) drastisch erniedrigten Leberglykogengehaltes. Nach 24-stündiger

Hungerperiode vor Versuchsbeginn bleibt unter Lactatfütterung auch 40 Stunden nach Binephrektomie die Konzentration an Glykogen in der Leber unbeeinflußt, während es in Lebern scheinoperierter Versuchstiere zu einem im Mittel bis zu 30-fachen Glykogenanstieg kommt. Auch Malat steigert bei scheinoperierten Tieren deutlich die Leberglykogensynthese im Gegensatz zu den nach Binephrektomie gewonnenen Daten. Die Applikation von Serin dagegen bewirkt bei binephrektomierten wie scheinoperierten Ratten einen hochsignifikanten Anstieg des Leberglykogens, der nach einer Fastenperiode von 24 Stunden vor Versuchsbeginn noch verstärkt wird. Die Aktivitäten der Glykogensynthetase (aktive I-Form) korrelieren in Muskel und Leber mit der Höhe des Glykogengehaltes.

4. Pyruvat und Malat erweisen sich in hohen Dosierungen als außerordentlich toxisch nach Binephrektomie, während scheinoperierte Kontrolltiere die gleichen Dosen ohne Intoxitätszeichen tolerieren.

	20 h nach Operation	40 h nach Operation
Low Protein Diet (LPD)	B10N20 B10S20 BN10N20 BN10S20	B10N40 B10S40 BN10N40 BN10S40
Lactat + LPD	L10N20 L10S20 LN10N20 LN10S20	L10N40 L10S40 LN10N40 LN10S40
Serin + LPD	S10N20 S10S20 SN10N20 SN10S20	S10N40 S10S40 SN10N40 SN10S40
Pyruvat + LPD	P10N20	P10N40 P10N40/5 P10N40P P10S40
Malat + LPD		M10N40 M10N40/5 M10N40P M10S40

Jede einzelne Versuchsgruppe beinhaltet fünf Versuchstiere.

Erklärung der Abkürzungen:

1. Position = Gefütterte Substanz, B = Berodiät
   L = Berodiät + Lactat
   S = Berodiät + Serin
   P = Berodiät + Pyruvat
   M = Berodiät + Malat

2. Position = 10 Stunden Fütterungsintervall.
   Falls vor der 10 ein N steht, so bedeutet dies, daß die Tiere 24 h vor Operation hungerten.

3. Position = N = Nephrektomiert
   S = Scheinoperiert

4. Position = Stunden bis zur Tötung

5. Position = Wenn vorhanden: /5 = Dosis auf 1/5 reduziert
   P = Gepuffert mit Acetolyt

	20 h nach Operation	40 h nach Operation
B10 N	84 ± 15	88 ± 9
B10 S	110 ± 16	94 ± 18
BN10N	73 ± 21	78 ± 7
BN10S	80 ± 7	93 ± 9
L10 N	95 ± 13	104 ± 22
L10 S	94 ± 21	100 ± 14
LN10N	67 ± 22	102 ± 45
LN10S	99 ± 8	102 ± 5
S10 N	82 ± 8	97 ± 14
S10 S	90 ± 10	97 ± 20
SN10N	44 ± 23	85 ± 8
SN10S	77 ± 7	75 ± 7
P10 N	102 ± 27	297 ± 124
P10 N/5		46 ± 10
P10 N P		110 ± 26
P10 S		113 ± 21
M10 N		310
M10 N/5		76 ± 19
M10 N P		119 ± 24
M10 S		100 ± 6

Tabelle 1: Verhalten des Blutzuckers.
Der Blutzucker der Ratten wurde automatisiert ermittelt.

	20 h nach Operation	40 h nach Operation
B10 N	115 ± 17	303 ± 26
B10 S	25 ± 2	18 ± 5
BN10N	172 ± 3	355 ± 48
BN10S	24 ± 2	21 ± 5
L10 N	174 ± 3	310 ± 25
L10 S	24 ± 3	22 ± 5
LN10N	152 ± 15	316 ± 28
LN10S	21 ± 2	23 ± 4
S10 N	151 ± 12	286 ± 22
S10 S	17 ± 3	14 ± 1
SN10N	166 ± 16	279 ± 29
SN10S	17 ± 3	26 ± 4
P10 N	155 ± 13	302 ± 17
P10 N/5		239 ± 20
P10 N P		305 ± 25
P10 S		28 ± 4
M10 N		275
M10 N/5		257 ± 12
M10 N P		296 ± 20
M10 S		28 ± 4

Tabelle 2: Verhalten des Harnstoff-N.
Der Harnstoff-N (mg/100 ml) der Ratten wurde automatisiert bestimmt.

	20 h nach Operation	40 h nach Operation
B10 N	16,9 ± 1,2	20,8 ± 1,3
B10 S	14,7 ± 1,1	18,4 ± 2,2
BN10N	15,3 ± 1,0	17,9 ± 2,1
BN10S	15,4 ± 0,9	20,0 ± 4,5
L10 N	15,5 ± 5,6	21,2 ± 2,7
L10 S	21,0 ± 5,2	15,9 ± 3,1
LN10N	15,0 ± 0,8	22,5 ± 4,4
LN10S	14,5 ± 1,7	16,2 ± 1,8
S10 N	16,5 ± 1,6	15,7 ± 3,1
S10 S	19,1 ± 1,7	17,4 ± 1,3
SN10N	17,6 ± 1,8	15,2 ± 2,6
SN10S	17,7 ± 2,9	14,8 ± 1,6
P10 N	15,3 ± 1,3	25,6 ± 2,0
P10 N/5		19,4 ± 2,9
P10 N P		19,6 ± 2,1
P10 S		21,7 ± 2,6
M10 N		27,5 ±
M10 N/5		26,6 ± 4,2
M10N P		20,5 ± 2,8
M10 S		25,4 ± 3,3

Tabelle 3: Verhalten des Muskelproteins.
Der Muskelproteingehalt (mg/ml Rohextrakt) wurde nach Lowry im Rohextrakt wie im Methodenteil beschrieben, ermittelt.

	20 h nach Operation	40 h nach Operation
B10 N	43,0 ± 7,4	43,2 ± 1,1
B10 S	53,7 ± 6,5	51,2 ± 2,6
BN10N	46,8 ± 10,4	41,2 ± 3,7
BN10S	47,5 ± 4,3	46,8 ± 2,6
L10 N	46,4 ± 3,3	47,9 ± 4,3
L10 S	50,4 ± 7,8	51,9 ± 5,7
LN10N	48,4 ± 3,3	45,6 ± 3,8
LN10S	49,3 ± 7,3	51,5 ± 3,1
S10 N	78,9 ± 5,9	65,9 ± 6,6
S10 S	76,9 ± 6,2	78,5 ± 18,5
SN10N	72,0 ± 6,0	66,8 ± 10,0
SN10S	67,9 ± 9,0	58,2 ± 4,7
P10 N	47,1 ± 4,2	43,4 ± 1,0
P10 N/5		52,1 ± 5,8
P10 N P		38,4 ± 2,1
P10 S		50,2 ± 4,1
M10 N		42,7
M10 N/5		46,4 ± 5,6
M10 N P		46,1 ± 5,6
M10 S		49,2 ± 1,6

Tabelle 4: Verhalten des Leberproteins.
Der Leberproteingehalt (mg/ml Rohextrakt) wurde nach Lowry im Rohextrakt wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	20 h nach Operation	40 h nach Operation
B10 N	7,2 ± 2,4	6,2 ± 0,5
B10 S	6,6 ± 1,2	5,3 ± 1,9
BN10N	5,8 ± 0,8	5,5 ± 1,2
BN10S	5,8 ± 1,3	5,5 ± 2,3
L10 N	6,7 ± 1,6	4,5 ± 1,2
L10 S	3,9 ± 1,2	4,1 ± 1,2
LN10N	7,4 ± 1,0	4,4 ± 1,6
LN10S	7,1 ± 2,1	5,1 ± 1,4
S10 N	13,9 ± 2,2	7,4 ± 3,4
S10 S	13,4 ± 5,5	8,9 ± 0,9
SN10N	13,7 ± 2,6	12,2 ± 3,6
SN10S	7,0 ± 1,0	8,2 ± 2,9
P10 N	5,1 ± 1,0	4,7 ± 0,6
P10 N/5		4,2 ± 1,1
P10 N P		4,0 ± 1,7
P10 S		4,3 ± 1,2
M10 N		9,6
M10 N/5		5,2 ± 1,2
M10 N P		6,4 ± 1,7
M10 S		5,6 ± 1,0

Tabelle 5: Verhalten des Muskelglykogens
Der Muskelglykogengehalt im Rohextrakt (ug/ml) wurde wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	20 h nach Operation	40 h nach Operation
B10 N	17,6 ± 4,8	13,4 ± 2,9
B10 S	25,0 ± 11,7	19,2 ± 5,5
BN10N	19,3 ± 4,1	14,8 ± 4,8
BN10S	12,3 ± 1,4	52,6 ± 34,5
L10 N	18,1 ± 5,3	24,4 ± 14,6
L10 S	31,9 ± 24,6	27,2 ± 7,3
LN10N	15,3 ± 3,9	18,1 ± 3,4
LN10S	40,2 ± 25,0	620,0 ± 511,0
S10 N	104 ± 8,6	82,6 ± 27,4
S10 S	235 ± 425	278 ± 155
SN10N	36,7 ± 17,2	367 ± 315
SN10S	326 ± 339	666 ± 375
P10 N	18,4 ± 5,3	20,6 ± 5,0
P10 N/5		20,4 ± 11,2
P10 N P		18,3 ± 4,8
P10 S		18,4 ± 4,8
M10 N		31,5
M10 N/5		20,5 ± 6,2
M10 N P		36,0 ± 41,8
M10 S		147,6 ± 38,2

Tabelle 6: Verhalten des Leberglykogens
Der Leberglykogengehalt im Rohextrakt (ug/ml) wurde wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	20 h nach Operation	40 h nach Operation
B 10 N	3144 ± 2115	1846 ± 141
B 10 S	3108 ± 599	3138 ± 1077
BN10N	2186 ± 994	1527 ± 630
BN10S	2550 ± 637	6066 ± 2470
L10 N	2260 ± 379	3865 ± 1991
L10 S	4112 ± 2584	4786 ± 1774
LN10N	1988 ± 486	2630 ± 930
LN10S	7368 ± 1853	5944 ± 1424
S10 N	2903 ± 452	4185 ± 1348
S10 S	4539 ± 1364	4758 ± 1548
SN10N	1398 ± 151	4481 ± 1046
SN10S	5287 ± 1481	6254 ± 1108
P10 N	2044 ± 247	2740 ± 384
P10 N/5		1410 ± 392
P10 N P		3610 ± 1886
P10 S		3668 ± 1037
M 10 N		3348
M10 N/5		2398 ± 1208
M10 N P		4614 ± 1904
M10 S		6662 ± 1195

Tabelle 7: Gesamtkohlenhydratgehalt der Leber

Der Gesamtkohlenhydratgehalt in der Leber (ug/ml Rohextrakt) wurde wie im Methodenteil beschrieben ermittelt.

	20 h nach Operation			40 h nach Operation		
	D-Form	I-Form	% I-Form an Gesamt-aktivität	D-Form	I-Form	% I-Form an Gesamt-aktivität
B10 N	1,10 ± 0,9	5,54 ± 3,2	83,4	0,62 ± 0,1	4,04 ± 2,4	86,7
B10 S	1,26 ± 0,9	6,36 ± 2,2	83,5	1,28 ± 0,5	3,35 ± 2,4	72,4
BN10N	0,76 ± 0	4,18 ± 1,3	84,6	1,21 ± 0,3	3,92 ± 1,6	76,4
BN10S	0,91 ± 0,3	5,31 ± 1,4	85,4	1,25 ± 1,0	4,94 ± 2,2	79,8
L10 N	1,19 ± 0,5	7,86 ± 5,0	86,9	0,57 ± 0,2	2,47 ± 2,1	81,3
L10 S	1,24 ± 0,3	3,72 ± 1,1	75,0	0,71 ± 0,4	2,88 ± 1,6	80,2
LN10N	1,05 ± 0,2	4,15 ± 0,9	79,8	1,04 ± 0,2	1,87 ± 0,4	64,3
LN10S	0,57 ± 0,3	5,81 ± 1,2	91,1	0,91 ± 0,4	4,66 ± 0,7	83,7
S10 N	2,07 ± 0,4	15,7 ± 6,7	88,4	2,76 ± 1,9	11,2 ± 4,5	80,5
S10 S	3,17 ± 0,7	11,8 ± 2,6	78,8	3,16 ± 0,9	9,3 ± 2,7	74,6
SN10N	2,58 ± 0,4	13,0 ± 2,3	83,4	5,34 ± 2,1	10,6 ± 1,7	66,5
SN10S	3,23 ± 0,8	9,9 ± 1,8	75,4	3,51 ± 0,3	8,1 ± 1,3	69,8
P 10N	1,19 ± 0,3	2,49 ± 0,5	67,7	0,41 ± 0,1	2,10 ± 0,2	82,4
P10 N/5				2,85 ± 1,4	5,73 ± 1,5	66,8
P10 N P				1,50 ± 2,1	4,86 ± 2,6	76,4
P10 S				0,94 ± 0,2	4,16 ± 0,3	81,6
M10 N				0,62	2,91	82,4
M10 N/5				1,63 ± 1,0	4,51 ± 2,0	73,5
M10 N P				2,22 ± 1,5	6,97 ± 1,3	75,8
M10 S				1,04 ± 0,5	5,13 ± 1,5	83,1

Tabelle 8: Verhalten der Glykogen-Synthetase im Muskel
Die Aktivität der Glykogen-Synthetase (aktive I-Form, inaktive D-Form, Gesamtaktivität) wurde nach Thomas et al. wie im Methodenteil angegeben bestimmt. Die spezifischen Aktivität wird angegeben in nmol/min/mg Protein.

	20 h nach Operation			40 h nach Operation		
	D-Form	I-Form	% I-Form an Gesamt-aktivität	D-Form	I-Form	% I-Form an Gesamt-aktivität
B10 N	0,26 ± 0,10	0,52 ± 0,10	66,7	0,92 ± 0,40	0,80 ± 0,13	46,5
B10 S	0,66 ± 0,10	0,66 ± 0,14	50,0	1,54 ± 0,15	0,86 ± 0,17	35,8
BN10N	0,66 ± 0,26	0,52 ± 0,18	44,1	0,22 ± 0,06	0,50 ± 0,09	69,4
BN10S	0,36 ± 0,15	0,38 ± 0,12	51,4	0,86 ± 0,12	1,16 ± 0,23	57,4
L10 N	0,26 ± 0,07	0,74 ± 0,39	74,0	0,78 ± 0,32	0,94 ± 0,21	64,7
L10 S	0,34 ± 0,14	0,64 ± 0,14	65,3	0,54 ± 0,15	0,86 ± 0,17	61,4
LN10N	0,48 ± 0,15	0,46 ± 0,21	48,9	0,68 ± 0,06	0,72 ± 0,24	51,4
LN10S	0,58 ± 0,20	0,68 ± 0,10	54,0	0,56 ± 0,27	1,44 ± 0,28	72,0
S10 N	0,46 ± 0,07	0,59 ± 0,10	56,2	0,43 ± 0,12	0,76 ± 0,11	63,9
S10 S	0,62 ± 0,19	0,61 ± 0,21	49,6	0,47 ± 0,14	0,55 ± 0,12	53,9
SN10N	0,50 ± 0,12	0,21 ± 0,07	29,6	0,48 ± 0,10	0,66 ± 0,25	57,9
SN10S	0,72 ± 0,18	0,62 ± 0,32	46,3	0,61 ± 0,08	0,72 ± 0,17	54,1
P10 N	0,30 ± 0,12	0,94 ± 0,26	75,8	1,26 ± 0,48	1,16 ± 0,13	47,9
P10 N/5				0,24 ± 0,10	0,56 ± 0,11	70,0
P10 N P				0,26 ± 0,09	0,58 ± 0,12	69,0
P10 S				0,28 ± 0,04	0,32 ± 0,07	53,3
M10 N				1,76	1,84	51,1
M10 N/5				0,38 ± 0,11	0,44 ± 0,04	53,7
M10 N P				0,28 ± 0,07	0,48 ± 0,14	63,2
M10 S				0,88 ± 0,11	1,56 ± 0,58	63,9

Tabelle 9: Verhalten der Glykogen-Synthetase in der Leber
Die Aktivität der Glykogen-Synthetase (aktive I-Form in aktive D-Form, Gesamtaktivität) wurde nach Thomas et al. wie im Methodenteil angegeben bestimmt. Die spezifische Aktivität des Enzyms wird angegeben in nmol/min/mg Protein.

Literatur

Amatuzio, D.S. und Nesbitt, S.:
A study of pyruvic acid in the blood and spinal fluid of patients with liver disease with and without hepatic coma.
J. Clin. Invest. 29, 1486 (1950)

Anderson, A.:
Stimulation of insulin biosynthesis in isolated mouse islets by l-leucine, 2-amino-norborane-2-carboxylic acid and alphaketoisocaproic acid.
Biochim. Biophys. Acta, 437, 345 (1976)

Baker, N., Shipley, R.A., Clark, G.E., Incefy, G.E. und Skinner, S.S.:
C^{14} - studies in carbohydrate metabolism: V.: Glucose metabolism in alloxan-diabetic rats.
Am. J. Physiol. 200, 863 (1961)

Beisbarth, H.:
Ausnutzung parenteral verabreichter Nährstoffe. In: Die Bausteine der parenteralen Ernährung. Hrsg. von Beisbarth, H., Horatz, K., Rittmeyer, P. Enke Stuttgart, S. 6 (1973)

Belo, P.S., D.R. Romsos, G.A. Leveille:
Influence of diet on lactate, alanine and serine turnover and incorporation into glucose in the dog
J. Nutr. 107, 397, 1977

Best, H.:
Doktorarbeit, Med. Klinik, Universität Würzburg (1980)

Biserte, G. und Dassonville, B.:
Les acids cétoniques du sang et de lùrine étude analytique; Indentification d hydrazones nouvelles; applications cliniques.
Clin. Chim. Acta 1, 49 (1956)

Bode, Ch., Schumacher, H., Goebell, H., Zelter, O. und Pelzel, H.:
Fructose induced depletion of liver adenine-nucleotides in man.
Horm. Metabol. Res. 3, 289 (1971)

Champanacci, L., Guarnieri, G.F., Faccini, E. und Bellini, G.:
Pyruvate tolerance test in chronic uremic patients.
Nephron 10, 232 (1973)

Chan, T.M. und Freedland, R.A.:
The role of L-serine-dehydratase in the metabolism of L-serine in the perfused rat liver.
Biochim. Biophys. Acta 237, 99 (1971)

Coats, D.A.
The place of ethanol in parenteral nutrition. Hrsg. von A.W. Wilkinson.
Livinstone, Edingburgh, (1972)

Cohen, B.D.:
Abnormal carbohydrate metabolism in renal disease.
Ann. Intern. Med. 57, 204 (1962)

Cohen, P.:
The subunit structure of rabbit skeletal muscle phosphorylase kinase and the molecular basis of its activation reactions.
Eur. J. Biochem. 34, 1 (1973)

Cook, D.E.:
Gluconeogenesis in the guinea pig.
Eur. J. Biochem. 76, 567 (1977)

Cook, W.F., Gordon, D.B. und Peart, W.S.:
The location of renin in the rabbit kidney.
J. Physiol. (Lond.) 135, 46 (1957)

Dzurik, R., Niederland, T.R. und Cernacek, P.:
Carbohydrate metabolism by rat liver slices incubated in serum obtained from uraemic patients.
Clin. Sci. 37, 409 (1969)

Dzurik, R.:
Uremia, the pathophysiology of carbohydrate metabolism.
Publishing house of the slovac academy of sciences,
Bratislava (1973)

Emerson, P.M., Withycomby, A. und Wilkinson, J.H.:
Inhibition of lactate dehydrogenase by sera of uremic patients.
Lancet 2, 571 (1965)

Exton, J.H. und Park, C.R.:
Stimulation of gluconeogenesis from lactate by epinephrine glucagon and cycle 3', 5'-adenylate in perfused rat liver.
Pharmacol. Rev. 18, 181 (1966)

Exton, J.H. und Park, C.R.:
Control of gluconeogenesis in liver: 1. General features of gluconeogenesis in perfused livers of rats.
J. Biol. Chem. 242, 2622 (1967)

Exton, J.H. und Park, C.R.:
Control of gluconeogenesis in liver: 2. Effects of glucagon, catecholamines and adenosine 3', 5'-monophosphate on gluconeogenesis in perfused rat liver.
J. Biol. Chem. 243, 4189 (1968)

Exton, J.H. und Park, C.R.:
Control of gluconeogenesis in liver: 3. Effects of L-lactate, pyruvate, fructose, glucagon, epinephrine and adenosine- 3', 5'-monophosphate on gluconeogenic intermediates in perfused rat liver.
J. Biol. Chem. 244, 1424 (1969)

Exton, J.H.:
Progress in endocrinology and metabolism: Gluconeogenesis
Metabolism 21, 10 (1972)

Felig, P., Owen, C.E., Wahren, J. und Cahill, G.F. jr.:
Amino acid metabolism during prolonged starvation.
J. Clin. Invest. 48, 584 (1969)

Felig, P., Pozefsky, T., Marliss, E. und Cahill, G.F. jr.:
Alanine: Key role in gluconeogenesis.
Science 167, 1003 (1970)

Fischer, M.M. und Kerly, M.:
Amino acid metabolism in the perfused rat liver.
J. Physiol. 174, 273 (1964)

Fischer, E.H., Heilmeyer, Jr. L.M.G. und Haschke, R.H.:
Phosphorylase and the control of glycogen degradation.
Curr. Top. Cell. Regul. 4, 211 (1971)

Förster, H.:
Sind bei Infusionen von Zuckeraustauschstoffen echte Nebenwirkungen zu erwarten?
Dtsch. Med. Wschr. 98, 839 (1973)

Fröhlich, J., Schölmerich, J., Hoppe-Seyler, G., Maier, K.P., Talke, H., Schollmeyer, P. und Gerok, W.:
The Effect of acute uremia on gluconeogenesis in isolated perfused rat livers.
Eur. J. Clin. Invest. 4, 453 (1974)

Fröhlich, J., Hoppe-Seyler, G., Schollmeyer, P., Maier, K.P. und Gerok, W.:
Possible sites of interaction of acute renal failure with amino acid utilization for gluconeogenesis in isolated perfused rat liver.
Eur. J. Clin. Invest. 7, 261 (1977)

Fröhlich, J., Schollmeyer, P., Gerok, W.:
Carbohydrate metabolism in renal failure.
Am. J. Clin. Nutr. 31, 1541, 1978

Froesch, E.R., Zaph, J., Keller, U. und Oelz, O.:
Comparative study of the metabolism of U-^{14}C-Fructose, U-^{14}C-Sorbitol and U-^{14}C-Xylitol in the normal and in the streptozotocin-diabetic rat.
Eur. J. Clin. Invest. 2, 8 (1971)

Garcia, A., Williamson, J.R. und Cahill, G.F. jr.:
Studies on perfusex rat liver: 2. Effect of glucagon on gluconeogenesis.
Diabetes, 15, 188 (1966)

Garrison, J.C. und Hynes, R.C. jr.:
Hormonal control of glycogenolysis and gluconeogenesis in isolated rat liver cells.
J. Biol. Chem. 248, 5333 (1973)

Hampers, C.L., Soeldner, J.S., Gleason, R.E., Bailey, G.L., Diamond, J.E. und Merrill, J.P.:
Insulin-glucose relationship in uremia.
Am. J. Clin. Nutr. 21, 414 (1968)

Hayakawa, T., Perkins, J.P., Walsh, D.A. und Krebs, E.G.:
Physiochemical properties of rabbit skeletal muscle phosphorylase kinas.
Biochemistry 12, 567 (1973)

Hems, R., Ross, B.C., Berry, M.R. and Krebs, H.A.:
Gluconeogenesis in the perfused rat liver.
Biochem. J. 101, 284 (1966)

Hicks, J.M., Young, D.S. und Wooton, I.D.P.:
The effect of uraemic blood constituents on certain cerebral enzymes.
Clin. Chim. Acta 9, 228 (1964)

Holt, von, C., Schmidt, H., Feldmann, H. und Hallmann, I.:
Der Umsatz der Blutglukose.
Biochem. Z. 334, 524 (1961)

Holzer, H. und Beaucamp:
Nachweis und Charakterisierung von -Lactyl-Thiaminpyrophosphat ("aktives Pyruvat") und -Hydroxyäthyl-thiaminpyrophosphat ("Aktiver Acetaldehyd") als Zwischenprodukte der Decarboxylierung von Pyruvat mit Pyruvatdecarboxylase aus Bierhefe.
Biochim. Biphys. Acta 46, 225 (1961)

Hörl, W.H., Jennissen, H.P., Gröschel-Stewart, U. und Heilmeyer, L.M.G. jr.:
Calcium and cyclic AMP dependent phosphylation of enzymes and contractile proteins.
Proc. Int. Symp. on Calcium Transport in Contraction and Secretion (Carafoli, E. et al.), North Holland Publishing Company Amsterdam, Oxford, American Elsevier Publishing Company, Inc., New York, p. 535 (1975)

Hörl, W.H., Sperling, J. und Heidland, A.:
Enhanced glycogen turnover in skeletal muscle of uremic rats - Cause of uncontrolled actomyosin ATPase
Am. J. Clin. Nutr. 31, 1861 (1978)

Hörl, W.H., Stepinski, J., Schäfer, R., Schlenk, G., Heidland, A.:
Über die Schlüsselrolle von Serin im Kohlenhydratstoffwechsel bei akuter Urämie.
Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz. Verlag Carl Bindernagel, Friedberg/Hessen. In Druck

Inoue, H., Kasper, C.B. und Pitot, H.C.:
Studies on the induction and repression of enzymes in rat liver.
VI. Some properties and the metabolic regulation of two isozymic forms of serine dehydratase.
J. Biol. Chem. 246, 2626 (1971)

Ishikawa, E., Ninagawa, T. und Suda, M.:
Hormonal and dietary control of serine dehydratase in rat liver.
Biochem. (Tokyo) 57, 506 (1965)

Järnefelt, J.:
Studies on the enzymatic synthesis and breakdown of acetoin in the animal organism.
Ann. Acad. Sci. Fenn. ser. A., V. 57, 1 (1955)

Jost, J.P., Ilsie, A., Hughes, S.D. und Ryan, L.:
Role of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate in the induction of hepatic enzymes. I. Kinetics of the induction of rat liver serine dehydratase by cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate.
J. Biol. Chem. 245, 351 (1970)

Kapp, J.P., Duckert, F. und Hartmann, G.:
Platelet adhesiveness and serum lipids during and after intralipid infusions.
Nutr. and Metabolism 13, 92 (1971)

Keller, U. und Froesch, E.R.:
Vergleichende Untersuchungen über den Stoffwechsel von Xylit, Sorbit und Fructose beim Menschen.
Schweiz. Med. Wschr. 102, 1017 (1972)

Lacy, W.W.:
Uptake of individual amino-acids by perfused rat liver: Effect of acute uremia.
Am. J. Physiol. 219, 649 (1970)

Larner, J. und Villar-Palasi, C.:
Glycogen synthetase and its control.
Curr. Top. Cell. Regul. 3, 195 (1971)

Link, M.:
Doktorarbeit, Med. Klinik, Universität Würzburg (1980)

Lloyd, M.H., Iles, R.A., Simpson, B.R., Strunin, J.M., Layton, J.M. and Cohen, R.D.:
The effect of simulated metabolic acidosis on intracellular pH and lactate metabolism in the isolated perfused rat liver.
Clin. Sci. mol. Med. 45, 543 (1973)

Lowry, C.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. und Randall, R.J.:
Protein measurements with the folin phenol reagent.
J. Biol. Chem. 193, 265 (1951)

Mäenpää, P.H., Raivio, K.C. und Kekomäki, M.P.:
Liver adenine nucleotides: Fructose induced depletion and its effect on protein synthesis.
Science 161, 1253 (1968)

Mauron, J., Mottu, F. und Spohr, G.:
Reciprocal induction and repression of serine dehydratase and phosphoglycerate dehydrogenase by proteins and dietary essential amino acids in rat liver.
Eur. J. Biochem. 32, 331 (1973)

Mildner, R.D.G. und Hales, C.N.:
The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro.
Diabetologica 3, 47 (1967)

Mildner, R.D.G.:
The stimulation of insulin release by essential amino acids from rabbit pancreas in vitro.
J. Endocr. 47, 347 (1970)

Montgomery, R.:
Determination of glycogen.
Arch. Bioch. Biophys. 67, 378 (1957)

Montgomery, C.M. and Webb, J.L.:
Metabolic studies on heart mitochondria
II. The inhibitory action of parapyruvate on the tricarboxylic acid cycle.
J. Biol. Chem. 221, 359 (1956)

Montgomery, C.M., Fairhurst, A.S. und Webb, J.L.:
Metabolic studies on heart mitochondria
III. The action of parapyruvate on -ketoglutaric oxidase
J. Biol. Chem. 221, 369 (1956)

Morgan, J.M., Morgan, R.E. und Thomas, G.E.:
Inhibition of lactic dehydrogenase by ultra-filtrate of uremic blood.
Metabolism 12, 1051 (1963)

Munro, U.R.:
Influence of protein and amino acid supply on tissue function and metabolism.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 58, 20 (1972)

Nordmann, R., Arnaud, M. und Normann, J.:
Metabolic disorders of the tricarboxylic acid cycle in renal failure.
III. Int. Congress of Nephrology, Washington (1966)

CBrien, J.P. und Sharpe, A.R. jr.:
Abnormal carbohydrate metabolism in renal failure.
Metabolism 14, 1294 (1965)

Peraino, C. und Pitot, H.C.:
Studies on induction and repression of enzymes in rat liver: 2. Carbohydrate repression of dietary and hormonal induction of threonine dehydrase and ornithine delta-transaminase.
J. Biol. Chem. 239, 4308 (1964)

Perkoff, G.T., Thomas, C.L., Newton, J.D., Sellmann, J.C. und Tyler, F.H.:
Mechanism of impaired glucose tolerance in uremia and experimental hyperazotemia.
Diabetes 7, 375 (1958)

Perry, S.V. und Cole, H.A.:
Phosphorylation of troponin and the effects of interaction between the components of the complex.
Biochem. J. 141, 733 (1974)

Pozefsky, T., Felig, P., Tobin, J.D., Soeldner, J.S. und Cahill, G.F. jr.:
Amino acid balance across tissues of the forearm in postabsorptive man. Effects of insulin at two doese levels.
J. Clin. Invest. 48, 2273 (1969)

Pratje, E. und Heilmeyer, jr. L.M.G.:
The effect of phosphorylation of structural muscle protein on the actomyosin ATPase
3rd Int. Symp. on Metabolic Interconversion of Enzymes, Seattle (1973)
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, p. 185 (1974)

Rittmeyer, P.:
Klinische Probleme der parenteralen Ernährung. In: Die Bausteine der parenteralen Ernährung. Hrsg. von H. Beisbarth, K. Horatz und P. Rittmeyer.
Enke, Stuttgart (1973)

Rowsell, E.V., Carnie, J.A. und Wahbi, S.D.:
Induction of rat liver serine deaminase by dietary L-alanine
Biochem. J. 97, 37 (1965)

Schäfer, R.:
Isolierung und Charakterisierung eines Protein-Glykogen-Komplexes aus Skelettmuskulatur akut und chronisch urämischer Ratten.
Doktorarbeit, Med. Klinik, Universität Würzburg (1980)

Schmid, G., Fricke, L., Hempel, K. und Heidland, A.:
Erhöhter CAMP-Gehalt des quergestreiften Muskels bei chronischer Niereninsuffizienz.
Dtsch. med. Wschr. 100, 2397 (1975)

Schmidinger, H. und Kröger, H.:
Induction of serine dehydratase by hunger in rat liver
Hoppe-Seyler's Z. Phys. Chem. 348, 1367 (1967)

Schultis, K. und Beisbarth, H.:
Posttraumatic energy metabolism. In: Parenteral Nutrition
Hrsg. von A.W. Wilkinson
Churchill, London (1971)

Schwander, D. und Kohlschütter, B.:
Intravenöse Ernährung auf Intensivpflegestationen
Infusionstherapie 3, 185 (1973/74)

Söling, H.D., Willms, B., Kleineke, J. und Gehloff, M.:
Regulation of gluconeogenesis in guinea pig liver.
Eur. J. Biochem. 16, 289 (1970)

Spellerberg, P., Bauerdick, H., Kremers, H. und Lamberts, B.:
In vitro Untersuchungen des Aminosäurestoffwechsels und seine Beeinflußbarkeit durch N-freie Analoge der Aminosäuren.

In Druck

Struck, E., Ashmore, J. und Wieland, O.:
Stimulierung der Gluconeogenese durch langkettige Fettsäuren und Glucagon.
Biochem. Z. 343, 107 (1965)

Stull, J.T., Brostrom, C.C. und Krebs, E.G.:
Dephosphorylation of the inhibitor component of troponin by phosphorylase phosphatase.
J. Biol. Chem. 247, 5272 (1972)

Suda, M.:
A view of the comparison of the regulation of enzymes in mammalian and microbial systems.
Adv. Enzyme Regul. 5, 181 (1967)

Thölen, H., Bigler, F. und Staub, H.:
Zur Pathogenese des Urämiesyndroms: 1. Mitteilung: Der Gehalt von Acetoin und 2, 3-Butylenglykol im Blut urämischer Patienten.
Path. Microbio. 24, 262 (1961)

Thölen, H. und Bigler, F.:
Pathogenetische Beziehungen zwischen urämischem und hepatischem Koma.
Dtsch. med. Wschr. 87, 1188 (1962)

Thölen, H., Bigler, F., Heusler, A., Stauffacher, W. und Staub, H.:
Zur Pathogenese des Urämiesyndroms: Brenztraubensäure, Acetoin und 2, 3-Butylenglykol von Patienten mit Nieren- und Leberkrankheiten.
Experientia (Basel) 18, 454 (1962)

Thölen, H. und Bigler, F.:
Die Pathogenese des Urämiesyndroms.
Schweiz. Med. Wschr. 94, Nr. 3, 65 (1965)

Thomas, J.A., Dehlenfort, K.K. und Larner, J.:
A rapid filter paper assay for UDP-glucose-glycogen glucosyl-transferase, including an improved biosynthesis of UDP-^{14}C-glucose.
Anal. Biochem. 25, 486 (1968)

Tobian, L.:
Relationship of juxtaglomerular apparatus to renin and angiotensin.
Circulation 25, 189 (1962)

Walser, M.:
Comparison of ketoacid and aminoacid therapy in chronic renal failure (abstract)
Kidney Int. 6, 120 (1974)

Walser, M., Sapir, D.G. und Maddrey, W.C.:
Total parenteral nutrition: The use of alpha-ketoanalogues of essential amino acids. Hrsg. von Fischer, J.E.
Little, Brown and company, Boston (1976)

Waterlow, J.C.:
The assessment of protein nutrition and metabolism in the whole animal, with special references to man. In: Mammalian Protein Metabolism, Bd. III, Hrsg. von H.N. Munro
Academic Press, New York (1969)

West, M. und Zimmermann, H.J.:
Serum enzymes in disease. IV.: Lactic dehydrogenase and glutamic oxalacetic transaminase levels in renal disease.
J. Lab. Clin. Med. 52, 185 (1958)

Westervelt, F.B. und Schreiber, G.E.:
The carbohydrate intolerance of uremic patients.
Ann. Intern. Med. 57, 266 (1962)

Wilkinson, R., Muckle, T.J. und Kerr, D.N.S.:
Dextran nephrosis: Renal changes in 3 patients with acute tubular necrosis given low molecular weight dextran (LMWB) during the oliguric phase.
Proc. Europ. Dialys. Transpl. Ass. 2, 320 (1965)

Wilkinson, J.H., Yukio Jujimoto, Dorothy Senesky, George D., Ludwig:
Nature of the inhibitors of lactate dehydrogenase in uremic dialysates.
J. Lab. Clin. Med. 75, 109 (1970)

Williamson, J.R., Browning, E.T., Thurman, R.G. und Scholz, R.:
Inhibition of glucagon effects on perfused rat liver by (+) Decanoylcarnitine.
J. Biol. Chem. 244, 5055 (1969)

Woods, H.F., Eggleston, L.V. und Krebs, H.A.:
The cause of hepatic accumulation of fructose-1-phosphate on fructose loading.
Biochem. J. 119, 501 (1970)

Woods, H.F. und Alberti, K.G.M.M.:
Dangers of intravenous fructose.
Lancet II, 1354 (1972)

Lebenslauf

Georg Schlenk	geboren am 19.3.53 in Bad Mergentheim
1960 - 1964	Besuch der Volksschule in Lauda
1964 - 1972	Besuch des Matthias-Grünewald-Gymnasiums in Tauberbischofsheim
1972	Abitur
1972 - 1974	2 Jahre Militärdienst bei der Bundeswehr
1974 - 1980	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Okt. 1976	Eheschließung mit Ilse Schlenk, geb. Schmitt
Febr. 1980	Geburt unserer Tochter Marisa
Okt. 1980	Medizinisches Staatsexamen
1.1.1981	Arbeitsbeginn im Chirurgischen Kreiskrankenhaus Bad Mergentheim

Lauda, den 15.1.81

G. Schlenk